

*APPLICATION DES ZWITTERIONS IODONIUM AU  
DEVELOPPEMENT D'AGENTS D'IMAGERIE*

par

**David Lemire**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Octobre 2020

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

*le jury a accepté le mémoire de Monsieur David Lemire  
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Legault

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur Brigitte Guérin

Codirectrice de recherche

Département de médecine nucléaire et de radiobiologie

Professeur Éric Marsault

Évaluateur interne

Département de pharmacologie-physiologie

Professeur Guillaume Bélanger

Président-rapporteur

Département de chimie

## SOMMAIRE

Tout d'abord, ce document comprend une introduction sur les composés d'iode(III) et plus particulièrement, les sels de diaryliodonium. Par la suite, les différents radioisotopes et leurs productions sont présentés suivis des méthodes de marquages au fluor-18 incluant aussi une brève introduction à la TEP (Tomographie par émission de positrons).

Les travaux de recherche de ce mémoire présentent la synthèse de composés permettant le marquage direct par échange isotopique fluor-19 ( $^{19}\text{F}$ )/ fluor-18  $^{18}\text{F}$  pour le développement de traceurs peptidiques utilisés en imagerie TEP. La synthèse de ces composés se fait par une réaction d'arylation à l'aide de composé dérivé des sels de diaryliodonium soit par l'utilisation de zwitterion iodonium. La méthode de marquage utilisée est un échange isotopique à l'aide de groupements trifluoroborates pour l'introduction du radioisotope  $^{18}\text{F}$ . Le  $^{18}\text{F}$  est un émetteur de positrons qui permet d'effectuer l'imagerie TEP.

Dans le chapitre 1, trois différentes approches de synthèse des groupements prosthétiques porteurs de groupements trifluoroborates seront abordées. Ces approches présentent la synthèse des composés d'arylation à l'aide de zwitterion iodonium et des tests de radiomarquage par échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ . La première approche présentée consiste en l'arylation de divers nucléophiles présents sur des acides aminés naturels à partir de zwitterions iodonium pour la préparation d'aryles *o*-trifluoroborate dérivés d'acides aminés comme précurseurs pour les échanges isotopiques  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ . Cette approche a pour perspective d'introduire l'aryltrifluoroborate sur un acide aminé qui pourrait être utilisé en couplage peptidique par la suite ou directement sur un peptide. Les études de radiomarquage n'ont malheureusement pas été possibles, puisque les aryltrifluoroborates générés présentent une trop faible stabilité en conditions aqueuses. La deuxième approche consiste à effectuer l'arylation de différents groupements qui serviront d'espaces entre l'aryltrifluoroborate et le peptide afin d'augmenter sa stabilité et sa réactivité lors de l'échange isotopique. Des nucléophiles neutres sont utilisés pour conduire à la formation de zwitterions. Des ratios d'échange isotopique  $\text{RB}[^{18}\text{F}]\text{F}_3/^{18}\text{F}^-$  allant de 0,6 à 1,3 ont été obtenus et les composés ont été fonctionnalisés afin de permettre la conjugaison avec des composés peptidiques. La troisième approche implique le développement de nouveaux zwitterions iodonium 1,3-disubstitués qui permettraient l'arylation de différents nucléophiles. La synthèse d'un nouveau zwitterion iodonium a été développée, mais l'utilisation d'hétérocycle pour la synthèse de cette famille de

diaryliodonium n'a pas été concluante. Seulement la deuxième approche a permis l'obtention de composés qui serviront à la suite du projet.

Pour compléter mes travaux de recherche, la synthèse d'un traceur TEP d'intérêt biologique préparé à partir de l'approche synthétique 2 proposée a été présentée au chapitre 2. Pour ce faire, un analogue peptidique DUPA (Acide 2-[3-(1,3-dicarboxypropyl)urée] pentanedioïque) est utilisé comme pharmacophore pour le design d'un traceur marqué au  $^{18}\text{F}$  ciblant le PSMA (Antigène membranaire spécifique de la prostate) surexprimés sur les cellules cancéreuses du cancer de la prostate. Le DUPA a servi à la préparation de plusieurs radiotraceurs actuellement utilisés pour l'imagerie du cancer de la prostate. Une conclusion générale qui souligne l'importance de ces travaux tout en ouvrant la voie à de nouvelles perspectives de recherche est également présentée.

Zwitterion iodonium, arylation, échange isotopique, trifluoroborate, groupement prosthétique, imagerie TEP



## REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier Claude Legault et Brigitte Guérin, mes superviseurs de recherche, pour m'avoir permis d'effectuer cette belle expérience qu'a été ma maîtrise. Vous m'avez accueilli dans vos laboratoires respectifs et vous m'avez permis d'améliorer mes compétences en chimie, radiochimie et personnelles. Vous m'avez aussi appris à prendre ma place lors des multiples rencontres de groupes et ainsi me permettre d'améliorer ma confiance en moi que ce soit pour présenter devant un groupe ou que ce soit pour mes multiples questions. Vous m'avez permis de commencer une belle collaboration entre vos deux domaines de recherche qui j'espère continuera.

Je voudrais remercier les professeurs du département de chimie et plus particulièrement Guillaume Bélanger et Jean Lessard. Vous m'avez permis d'avoir de nombreuses discussions intéressantes que ce soit lors des midis mécanismes ou simplement dans les corridors. Le Prof. Guillaume Bélanger m'a partagé sa passion pour la chimie, ce qui m'a permis d'apprendre énormément en chimie organique dans les multiples cours que j'ai suivis avec lui. Je voudrais aussi remercier Éric Marsault qui m'a appris les subtilités de la chimie médicinale lors du cours PHR714.

Merci aux professionnels de recherche qui m'ont supervisé durant ma maîtrise et plus particulièrement à Serge Phoenix qui m'a enseigné les différentes techniques sécuritaires dans le laboratoire de radiochimie. Merci à Samia Ait-Mohand pour ses conseils lors des rencontres de groupes qui m'ont permis d'avancer. Merci aussi à René Gagnon qui m'a aidé à effectuer mes purifications par HPLC en partageant son expérience et des conseils avec moi.

Merci à mes collègues de laboratoire, d'abord Vincent Guérin qui m'a supervisé lors de mon stage T3 et qui est devenu un ami au cours de ma maîtrise ainsi que Robin Dagenais. Vous avez apporté avec vous une bonne ambiance dans le laboratoire. Merci aussi à Tommy Lussier qui a répondu à tant de questions et qui a réussi à supporter mes délires. Je voudrais aussi remercier les autres membres du laboratoire soit Joanick Bourret, Raphaël Robidas et Léo Hall ainsi qu'aux membres du groupe du Prof. Guillaume Bélanger et du Prof. Claude Spino et plus particulièrement Jean-Philippe Fontaine et Kevin Assouvie. Je voudrais aussi remercier particulièrement Louis Schultz, Edouard Caron-Duval et Serge Byr qui m'ont supporté tout au long de ma maîtrise à l'extérieur et au laboratoire.

Je voudrais aussi remercier nos partenaires financiers. Ils m'ont permis d'effectuer ma maîtrise. Merci à l'Université de Sherbrooke et au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG).

## TABLE DES MATIÈRES

|   |      |
|---|------|
| SOMMAIRE .....  | III  |
| REMERCIEMENTS .....   | V    |
| TABLE DES MATIÈRES .....  | VII  |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS.....   | IX   |
| LISTE DES TABLEAUX .....  | XI   |
| LISTE DES FIGURES .....   | XII  |
| LISTE DES ÉQUATIONS .....   | XIII |
| LISTE DES SCHÉMAS .....   | XIV  |
| INTRODUCTION.....   | 1    |
| I.1 L'iode (III).....   | 1    |
| I.1.1 Les variantes d'iode (III) .....  | 1    |
| I.2 La tomographie par émission de positron.....  | 12   |
| I.2.1 Radioisotopes.....  | 13   |
| I.2.2 Production des radioisotopes .....  | 15   |
| I.2.3 Radiotraceurs .....   | 18   |
| I.2.4 Marquage au $^{18}\text{F}$ .....   | 21   |
| I.3 Problématique .....   | 31   |
| CHAPITRE 1. PREUVE DE CONCEPT DU MARQUAGE AU $^{18}\text{F}$ DES COMPOSÉS D'ARYLATION<br>DE ZWITTERION IODONIUM .....   | 34   |
| 1.1 Le zwitterion iodonium <i>o</i> -trifluoroborate .....  | 34   |
| 1.2 Approche #1 : Formation d'aryles <i>o</i> -trifluoroborate dérivés d'acides aminés comme précurseurs<br>pour les échanges isotopiques $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ ..... | 36   |
| 1.2.1 La tyrosine.....  | 37   |
| 1.2.2 La cystéine et la glycine.....  | 41   |
| 1.2.3 La méthionine.....  | 42   |
| 1.2.4 Échange isotopique.....   | 45   |
| 1.3 Approche #2 : développement d'aryles <i>o</i> -trifluoroborate zwitterionique comme groupement<br>prosthétique.....   | 48   |
| 1.3.1 Les thioéthers .....  | 48   |
| 1.3.2 Les amines tertiaires .....   | 49   |

|   |     |
|---|-----|
| 1.3.4 Fonctionnalisation des dérivés zwitterion quinuclidinium .....  | 55  |
| 1.3.5 Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium trifluoroborate .....   | 59  |
| 1.4 Approche #3 : développement de groupement zwitterionique pyridinium trifluoroborate pour la<br>synthèse de groupements prosthétiques..... | 63  |
| 1.5 Conclusion .....  | 68  |
| CHAPITRE 2. MARQUAGE DE PEPTIDES .....  | 69  |
| 2.1 Introduction du peptide inhibiteur du PSMA.....   | 69  |
| 2.2 Conjugaison du groupement aryltrifluoroborate à l'analogue DUPA-ANAT.....   | 73  |
| 2.2.1 Échange isotopique des analogues peptidiques.....   | 76  |
| 2.3 Conclusion .....  | 78  |
| CONCLUSION GÉNÉRALE.....  | 80  |
| RÉFÉRENCES ET NOTES.....  | 82  |
| ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....   | 89  |
| General remarks .....   | 89  |
| Experimental Procedures .....   | 90  |
| ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE .....   | 118 |
| ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ <b>133</b> .....  | 154 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

|                       |   |
|-----------------------|---|
| $^{18}\text{F}$ -SFB  | 4- $^{18}\text{F}$ Fluorobenzoate                                     |
| $^{18}\text{F}$ -FBEM | [ $^{18}\text{F}$ ]-4-Fluorobenzamido- <i>N</i> -éthylamino-maléimide |
| ADN                   | Acide désoxyribonucléique   |
| ANAT                  | Acide naphtylalanine tranexamique                                     |
| ARN                   | Acide ribonucléique   |
| Boc                   | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl   |
| CCM                   | Chromatographie sur couche mince                                      |
| DABCO                 | 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane   |
| DCM                   | Dichlorométhane   |
| DMF                   | <i>N,N</i> -Diméthylformamide   |
| DOTA                  | Acide 1,4,7,-[10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique         |
| DRX                   | diffraction des rayons X  |
| DUPA                  | Acide 2-[3-(1,3-dicarboxypropyl)urée] pentanedioïque                  |
| EDAC                  | 1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide                         |
| Équiv.                | Équivalent  |
| ESI                   | ionisation par électrospray   |
| FDG                   | Fluorodésoxyglucose   |
| HOMO                  | Orbitale pleine de plus haute énergie                                 |
| HPLC                  | Chromatographie en phase liquide à haute performance                  |
| HRMS                  | spectrométrie de masse haute résolution                               |
| HTIB                  | Hydroxy(tosyloxy)iodobenzène  |
| <i>i</i>              | <i>iso</i>  |
| IR                    | infrarouge  |
| IRM                   | Imagerie par résonance magnétique                                     |
| IUPAC                 | Union internationale de chimie pure et appliquée                      |
| KHF <sub>2</sub>      | Bifluorure de potassium   |
| KOH                   | Hydroxyde de potassium  |
| LUMO                  | Orbitale vide de plus faible énergie                                  |
| <i>m</i>              | <i>méta</i>   |

|                |   |
|----------------|---|
| <i>m</i> -CPBA | Acide métachloroperbenzoïque  |
| NaH            | Hydruure de sodium  |
| NHS            | <i>N</i> -Hydroxysuccinimide  |
| NOTA           | Acide 2-[4,7-Bis(carboxyméthyl)-1,4,7-triazonan-1-yl]acétique         |
| <i>o</i>       | <i>ortho</i>  |
| <i>p</i>       | <i>para</i>   |
| ppm            | parties par million   |
| PSMA           | Antigène membranaire spécifique de la prostate                        |
| RMN            | résonance magnétique nucléaire  |
| SCIDY          | Ylure iodonium spirocyclique  |
| SPECT          | Tomographie par émission monophotonique                               |
| <i>t</i>       | <i>tert</i>   |
| t.a.           | température ambiante  |
| <i>t</i> BuOK  | <i>tert</i> -Butanoate de potassium                                   |
| <i>t</i> BuONa | <i>tert</i> -Butanoate de sodium                                      |
| TDM            | Tomodensitométrie   |
| TEP            | Tomographie par émission de positron                                  |
| TEP/TDM        | Tomographie par émission de positron couplé avec la tomodensitométrie |
| TFA            | Acide trifluoroacétique   |
| THF            | Tétrahydrofurane  |
| TMG            | Tétraméthylguanidine  |
| UV             | ultraviolet   |
| WHO            | Organisation mondiale de la santé (World Health Organization)         |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1-2.</b> Arylation sur la chaîne latérale de la tyrosine .....   | 38 |
| <b>Tableau 1-3.</b> Arylation de différents analogues de la quinuclidine.....   | 53 |
| <b>Tableau 1-4.</b> Arylation sans solvant des analogues de la quinuclidine .....   | 54 |
| <b>Tableau 1-5.</b> Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium de départ .....   | 60 |
| <b>Tableau 1-6.</b> Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium fonctionnalisés .....   | 62 |
| <b>Tableau 2-7.</b> Échange isotopique des analogues DUPA-ANAT portant les groupements prosthétiques quinuclidinium aryltrifluoroborate ..... | 77 |

## LISTE DES FIGURES

|  |     |
|--|-----|
| Figure I-1. Différente famille d'iode(III).....  | 2   |
| Figure I-2. Différenciation entre $\text{PCl}_3$ et $\text{PCl}_5$ .....   | 2   |
| Figure I-3. Distinction entre les $\lambda^3$ -iodane et les sels de diaryliodonium.....                                     | 2   |
| Figure I-4. Modèle 3c4e d'un composé d'iode hypervalent .....  | 3   |
| Figure I-5. Exemples $\lambda^3$ -iodane.....  | 4   |
| Figure I-6. Structure générale des sels de diaryliodonium .....  | 5   |
| Figure I-7. Exemples de zwitterions iodonium .....   | 10  |
| Figure I-8. Illustration du principe de la TEP <sup>50</sup> .....   | 13  |
| Figure I-9. Représentation d'un générateur .....   | 16  |
| Figure I-10. Représentation d'un Cyclotron (V: voltage alternatif, S: source).....   | 17  |
| Figure I-11. $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-désoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG).....  | 19  |
| Figure I-12. Représentation du modèle clé et serrure.....  | 21  |
| Figure I-13. Exemple de groupement prosthétique .....  | 26  |
| Figure 1-14. Acides aminés portant un nucléophile compatible avec les sels de diaryliodonium .....                           | 37  |
| Figure 1-15. Différentes tyrosines testées en condition d'arylation.....   | 37  |
| Figure 1-16. Amines testées en conditions d'arylation .....  | 50  |
| Figure 1-17. Sel de diaryliodonium pyridinium trifluoroborate .....  | 64  |
| Figure 1-18. Structure par rayon X de <b>133</b> .....   | 65  |
| Figure 2-19. Radiotraceurs ciblant le PSMA marqué à l'iode ( $^{123}\text{I}$ , $^{124}\text{I}$ ou $^{131}\text{I}$ ) ..... | 70  |
| Figure 2-20. Radiotraceurs marqués au $^{68}\text{Ga}$ ciblant le PSMA .....   | 71  |
| Figure 2-21. Radiotraceurs ciblant le PSMA marqué au $^{18}\text{F}$ .....   | 72  |
| Figure 2-22. Composé présentant les meilleurs résultats d'imagerie Perrin et <i>al.</i> ....                                 | 73  |
| Figure 2-23. Peptide DUPA-ANAT portant un groupement quinuclidinium aryltrifluoroborate .....                                | 74  |
| Supplemental Figure 1 – LC-MS trace of pure <b>148</b> at 225 nm.....  | 114 |
| Supplemental Figure 2 – HPLC trace of pure <b>148</b> at 200 nm.....   | 115 |
| Supplemental Figure 3 – LC-MS trace of pure <b>149</b> at 225 nm.....  | 116 |
| Supplemental Figure 4 – HPLC trace of <b>149</b> (7.52 min) with degradation product (5.26 min) at 200 nm .....              | 116 |



## LISTE DES ÉQUATIONS

|              |    |
|--------------|----|
| Équation I-1 | 4  |
| Équation I-2 | 4  |
| Équation I-3 | 5  |
| Équation I-4 | 16 |
| Équation 1-5 | 30 |
| Équation 1-6 | 38 |

## LISTE DES SCHÉMAS

|                   |    |
|-------------------|----|
| Schéma I-1 .....  | 7  |
| Schéma I-2 .....  | 9  |
| Schéma I-3 .....  | 9  |
| Schéma I-4 .....  | 9  |
| Schéma I-5 .....  | 11 |
| Schéma I-6 .....  | 11 |
| Schéma I-7 .....  | 24 |
| Schéma I-8 .....  | 29 |
| Schéma I-9 .....  | 30 |
| Schéma I-10 ..... | 30 |
| Schéma I-11 ..... | 32 |
| Schéma I-12 ..... | 33 |
| Schéma I-13 ..... | 33 |
| Schéma 1-14.....  | 35 |
| Schéma 1-15.....  | 36 |
| Schéma 1-16.....  | 40 |
| Schéma 1-17.....  | 41 |
| Schéma 1-18.....  | 41 |
| Schéma 1-19.....  | 42 |
| Schéma 1-20.....  | 43 |
| Schéma 1-21.....  | 44 |
| Schéma 1-22.....  | 45 |
| Schéma 1-23.....  | 46 |
| Schéma 1-24.....  | 47 |
| Schéma 1-25.....  | 49 |
| Schéma 1-26.....  | 50 |
| Schéma 1-27.....  | 51 |
| Schéma 1-28.....  | 52 |
| Schéma 1-29.....  | 55 |

|                  |    |
|------------------|----|
| Schéma 1-30..... | 56 |
| Schéma 1-31..... | 56 |
| Schéma 1-32..... | 57 |
| Schéma 1-33..... | 58 |
| Schéma 1-34..... | 58 |
| Schéma 1-35..... | 61 |
| Schéma 1-36..... | 64 |
| Schéma 1-37..... | 65 |
| Schéma 1-38..... | 66 |
| Schéma 1-39..... | 67 |
| Schéma 1-40..... | 67 |
| Schéma 2-41..... | 75 |
| Schéma 2-42..... | 76 |

## INTRODUCTION

### I.1 L'iode (III)

L'iode est le 53<sup>e</sup> élément du tableau périodique. Il se situe dans la famille des halogènes et c'est l'élément stable le plus lourd de cette famille. On le retrouve principalement sous forme de diiode ( $I_2$ ) à l'état d'oxydation 0. L'iode est un élément facilement polarisable qui possède six états d'oxydation stables soit -1, 0, +1, +3, +5, +7. On le retrouve souvent sous forme de sel inorganique dans la nature. Dans le corps humain, l'iode est entreposé dans la glande thyroïdienne afin de produire des hormones nécessaires à la croissance des cellules et tissus. Certains radioisotopes de l'iode comme l'iode-131 et l'iode-123 sont parfois utilisés en imagerie pour évaluer la captation de l'iode au niveau de la thyroïde. L'iode-131 permet aussi le traitement de l'hyperthyroïdisme et des carcinomes de la thyroïde.<sup>1</sup> L'iode est un élément non métallique qui permet de faire du mimétisme de métaux dans le cadre de certaines réactions, ce qui en fait une chimie plus « verte »<sup>2</sup>, puisque l'iode présente une toxicité plus faible que plusieurs métaux de transition permettant les transformations correspondantes que soit au niveau des déchets ou de l'approvisionnement de ces derniers.

#### I.1.1 Les variantes d'iode (III)

Plusieurs états d'oxydation sont observés pour l'iode, mais les composés iodés ayant un état d'oxydation +3 ont attiré notre attention, puisqu'ils sont faciles à synthétiser, peu coûteux et ce sont des composés pouvant facilement changer d'oxydation afin d'effectuer des oxydations ou d'autres types de fonctionnalisations exploitant la réduction de ces derniers. Il existe trois principales familles de composés possédant un iode au niveau d'oxydation +3 (**Figure I-1**). La première famille est celle des sels de diaryliodonium. Ensuite, il y a la famille identifiée comme étant les iodes hypervalents, et la dernière famille qui comprend les ylures d'iodonium. Dans le cadre de ma maîtrise, notre attention s'est tournée vers les zwitterions iodonium qui composent une sous-classe des sels de diaryliodonium.

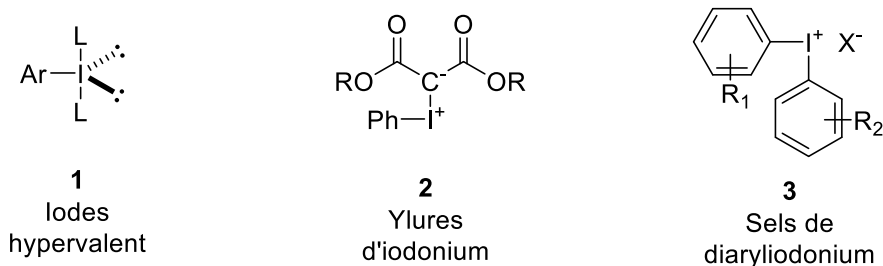


Figure I-1. Différente famille d'iode(III)

### 1.1.1 Les iodes hypervalent

La famille des iodes hypervalents est une famille de composés où l'on retrouve un iode(III) sous forme hypervalente, c'est-à-dire qu'il possède 10 électrons de valence selon le modèle de Lewis. Le concept d'atome se comportant avec un caractère hypervalent (**Figure I-2**) est connu depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle et exploré par Lewis en 1916.<sup>3</sup>

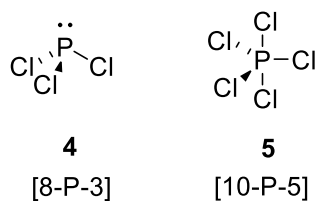


Figure I-2. Différenciation entre  $\text{PCl}_3$  et  $\text{PCl}_5$

Afin de bien comprendre comment se comportent les composés hypervalents, le modèle établi en 1951 par Robert E. Rundle et George C. Pimentel est maintenant le plus accepté<sup>4,5</sup>. Ce modèle maintenant accepté introduit la nomenclature 3 centres et 4 électrons (3c4e) où on définit deux ligands L qui vont se partager une seule orbitale p de l'atome central afin de se lier. Par ce fait, les deux ligands L ont un angle de 180° l'un par rapport à l'autre (**Figure I-3**).

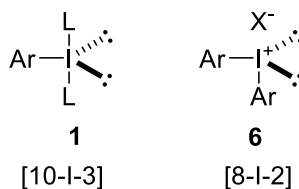


Figure I-3. Distinction entre les  $\lambda^3$ -iodane et les sels de diaryliodonium

Dans le lien 3c4e de L-X-L, on retrouve en fait une paire d'électrons liants qui se voit délocalisée entre les deux ligands L, ce qui permet d'avoir une distribution de la charge de -0.5 pour les ligands L et +1.0 pour l'atome X.<sup>6</sup> Le lien hypervalent des composés d'iode (III) de la nature RIL<sub>2</sub> se résume comme étant une combinaison des orbitales atomiques de l'iode et de ses ligands, ce qui génère trois nouvelles orbitales moléculaires. Les orbitales moléculaires ainsi formées sont une liante, une non-liante (HOMO) et une anti-liante (LUMO) (**Figure I-4**). Seulement les orbitales liantes et non liantes sont remplies, donc la densité électronique se retrouve répartie sur les deux groupements L, est l'orbitale pleine de plus haute énergie (HOMO). Étant donné que la HOMO contient un nœud à la position centrale, une haute polarisation de la liaison 3c4e est présente et c'est pourquoi les ligands L ont tendance à être fortement électronégatifs.<sup>6</sup>

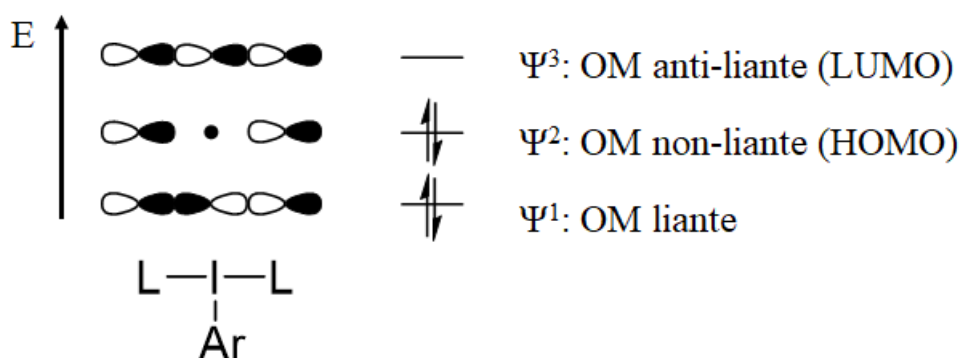


Figure I-4. Modèle 3c4e d'un composé d'iode hypervalent

Dans cette famille, on retrouve généralement des composés où l'iode ne comporte qu'une seule liaison avec un atome de carbone et deux autres ligands liés par un hétéroatome. La liaison avec l'atome de carbone se fait par une liaison  $\sigma$  qui est perpendiculaire à la liaison hypervalente. On retrouve généralement l'oxygène comme hétéroatome se liant à l'iode, mais aussi des halogènes. Selon les normes IUPAC, cette famille de composé est identifiée comme étant  $\lambda^3$ -iodane. La lettre  $\lambda$  représente les liaisons hypervalentes et le chiffre en exposant représente l'état d'oxydation de l'atome qui est nommé par la suite (**Figure I-5**).

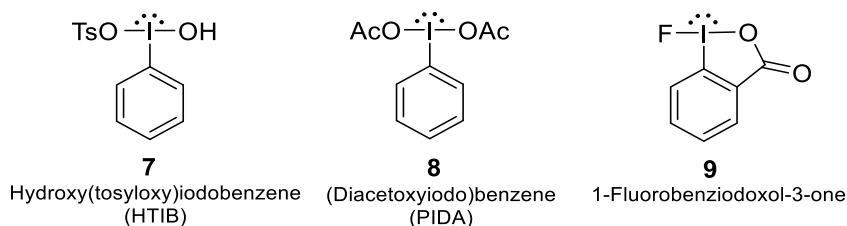
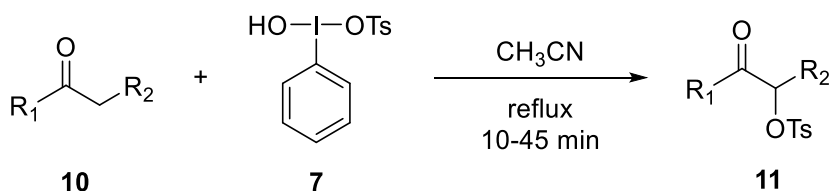


Figure I-5. Exemples  $\lambda^3$ -iodane

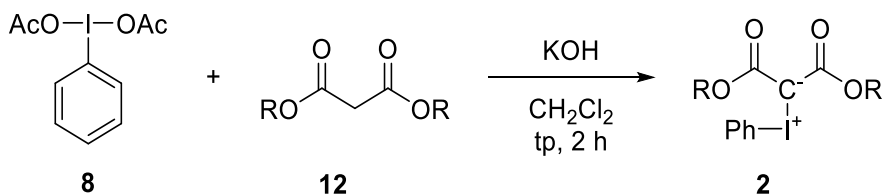
Cette famille de composés est le plus souvent utilisée pour des réactions d'oxydation. Selon l'iodane utilisé, il a plusieurs applications possibles. Le HTIB **7** est par exemple utilisé pour l' $\alpha$  tosyloxylation de composés carbonyles (**Équation I-1**).<sup>7</sup> Il est possible cependant de faire des réactions de fluoration, chloration, oxydations d'alcool, d'oxydation en position  $\alpha$  de carbonyle, etc.<sup>6</sup> De plus, des variantes chirales de ces types de composés ont été développées. Ces méthodes ne seront pas discutées en détail, car elles sortent du cadre de la recherche présentée dans ce mémoire.



[I-1]

#### I.1.1.2 Les ylures d'iode

Cette famille de composés présente des stabilités thermiques faibles. La synthèse générale de ces composés est effectuée à partir du (diacétoxyiodo)benzène d'un dérivé  $\beta$ -dicarbonyle en conditions basique (i.e. en présence de KOH) (**Équation I-2**). Après investigation de la structure par cristallographie aux rayons X, le composé présente un angle d'environ  $98^\circ$  pour les liaisons C-I-C, similaire aux sels de diaryliodonium, ainsi qu'une longueur de liaison de 1.9 Å indiquant une nature zwitterionique de la liaison C-I.<sup>8</sup>



[I-2]

Ces composés sont des précurseurs de carbène dans certaines conditions thermique, photochimique ou à l'aide de catalyseur. Malgré le fait que la composante ylure est généralement utilisée comme la composante réactive, il est aussi possible de faire des arylations comme il a été montré avec les sels de diaryliodonium soit en permettant l'arylation d'ions fluorure<sup>9</sup> (Section I.2.4.2.2).

### I.1.1.3 Les sels de diaryliodonium

Cette famille consiste en un iode lié à deux aryles et possédant un contre-ion chargé négativement (**Figure I-6**). Il a été observé, à l'aide de la cristallographie, que ces sels d'iode (III) possèdent une structure en forme de T générée par la présence de deux ligands aryles en position axiale de l'iode partageant ainsi une liaison hypervalente. Contrairement aux composés d'iode (III) comportant deux hétéroatomes comme ligands apicaux, il est proposé que les sels de diaryliodonium ne conservent pas nécessairement cette structure en forme de T en solution selon le contre-ion et la nature du solvant.<sup>10 6</sup> Ce type de composés présente une bonne stabilité à l'air et à l'humidité. Ils sont considérés comme des espèces d'aryles électrophiles. Dans la nomenclature IUPAC cette catégorie de composés correspond au diaryl- $\lambda^3$ -iodanes, mais le terme communément utilisé reste le nom original qui est les sels de diaryliodonium.

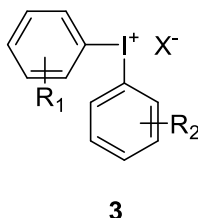
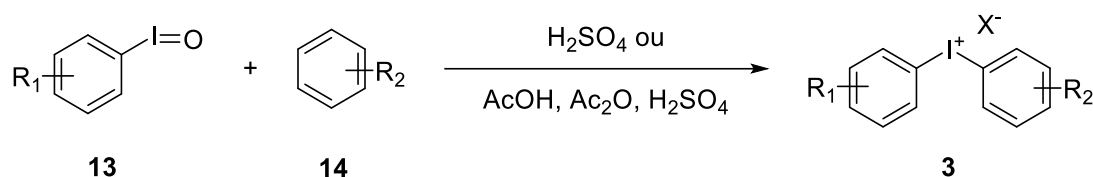


Figure I-6. Structure générale des sels de diaryliodonium

La première synthèse rapportée est de Hartmann et Meyer en 1894.<sup>11</sup> La méthode de synthèse utilise comme intermédiaire des composés d'iode hypervalent du type iodosylarènes ( $\text{ArI}=\text{O}$ ) et iodoxyarènes

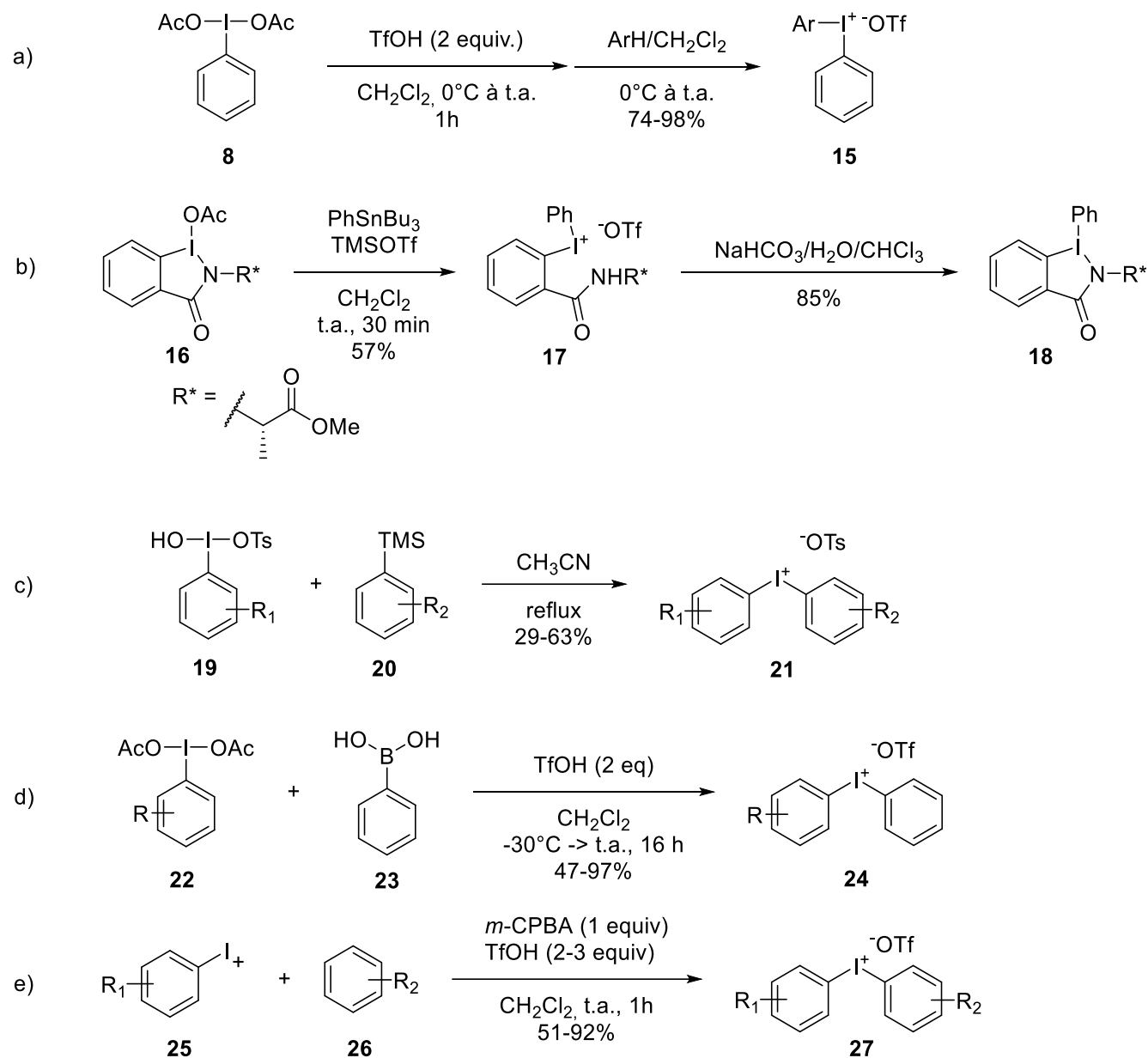


(ArIO<sub>2</sub>). En raison du fait que cette voie de synthèse était longue et présentait une faible économie d'atomes et de faibles rendements, les sels de diaryliodonium ont été peu étudiés pendant plusieurs décennies. Dans les années 1950, Beringer et *al.* ont publié plusieurs nouvelles voies de synthèse montrant de bons rendements tout en étant moins laborieuses (**Équation I-3**).<sup>12-14</sup>



[I-3]

La synthèse la plus commune consiste à faire l'oxydation d'un iodoaryl en iodo(III)aryle, diacétoxyaryl **6** par exemple, avec un oxydant inorganique en condition acide. L'iodo(III)aryle peut alors être isolé ou être d'origine commerciale et une transmétallation peut être effectuée à l'aide d'arène<sup>15</sup>, d'arylstannane<sup>16</sup>, d'arylsilane<sup>17</sup> ou d'acide boronique<sup>18</sup> dans des conditions acide ou basique pour donner le sel de diaryliodonium désiré (**Schéma I-1**). Olofsson et *al.* ont rapporté une méthode de synthèse de sels de diaryliodonium en seulement une étape à l'aide du *m*-CPBA, d'iodoaryl et d'un arène (**Schéma I-1e**)<sup>19</sup>. Le contre-ion est généralement la base conjuguée de l'acide utilisé.<sup>10</sup>

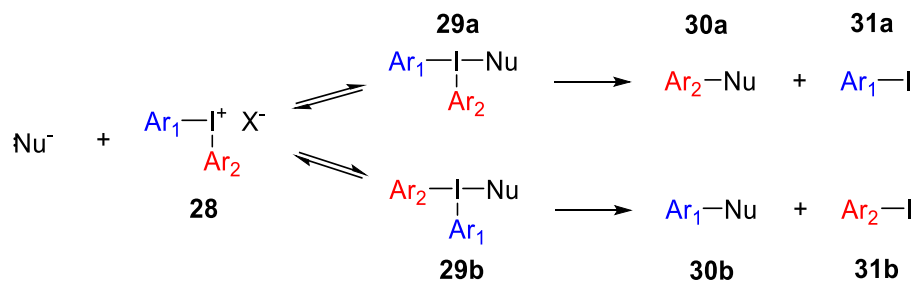


**Schéma I-1**

Cette famille de composés a souvent été utilisée comme agents d'arylation dans des conditions avec ou sans métaux de transitions. Les nucléophiles pouvant être arylés à l'aide des sels de diaryliodonium sont nombreux comme des malonates<sup>20</sup>, des arylborates<sup>21-23</sup>, des phénolates<sup>24</sup>, des alcoolates<sup>24</sup>, des thiolates<sup>25</sup>, des fluorures<sup>26,27</sup> et des anilines<sup>28</sup>. Il est à noter que les nucléophiles utilisés pour les arylations sont généralement chargés négativement et cela s'explique par le fait que la première étape du mécanisme d'arylation consiste en l'association du nucléophile sur l'iode qui peut être considéré comme un échange

de contre-ions.<sup>29</sup> Étant donné que l'iode est chargé positivement, la complexation du nucléophile chargé sera alors facilitée par les interactions coulombiques.

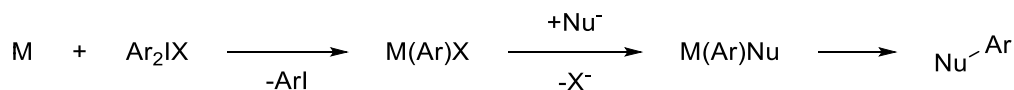
Pour une vaste majorité de nucléophiles, la première étape proposée du mécanisme d'arylation est la complexation du dit nucléophile dans la sphère de coordination de l'iode. (**Schéma I-2**). En fait, un contrôle de chimiosélectivité suivant le principe de Curtin-Hammett s'applique, la chimiosélectivité d'arylation étant dictée par la différence d'énergie entre les états de transition des étapes d'élimination réductrice. La chimiosélectivité d'arylation dépend principalement de deux propriétés. La première est le caractère électronique des aryles. Il a été observé que les aryles électroniquement pauvres ont tendance à être transférés plus rapidement que les aryles qui sont plus riches. Cette observation s'explique par le fait que l'aryle pauvre possède un caractère électrophile plus élevé et donc la barrière d'activation du transfert d'aryle sur le nucléophile sera plus petite pour l'aryle pauvre. Le deuxième facteur influençant la chimiosélectivité est l'encombrement stérique des aryles. L'association du nucléophile se fait de façon à conserver la géométrie en T du diaryliodonium, donc l'équilibre d'association du nucléophile sur l'iode pour obtenir les intermédiaires **29a-b** est défavorisé dans le cas où l'aryle encombré se situe en position perpendiculaire au nucléophile et au second aryle. Lorsque la chimiosélectivité de l'arylation est contrôlée par des facteurs stériques, le principe de Curtin-Hammett s'applique tout comme lors du contrôle électronique à l'exception que la différence d'énergie des états de transition se fait par répulsion stérique. Il est à noter qu'Olofson *et al.* ont observé que les facteurs électroniques avaient plus d'importance que les facteurs stériques lors du contrôle de chimiosélectivité.<sup>29</sup>



**Schéma I-2**

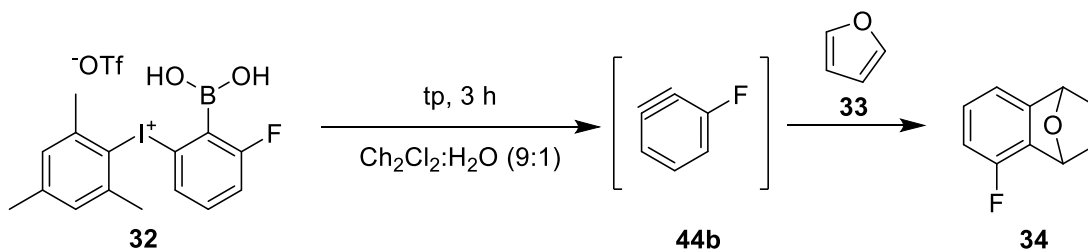
L'utilisation de métaux est parfois nécessaire pour l'arylation de différents groupements fonctionnels. Il est à noter que l'ajout de métaux de transition permet l'arylation de composés qui présentent une faible nucléophilie et que ces groupements fonctionnels sont généralement neutres dans les conditions de réaction. Les métaux permettent alors l'arylation d'arènes<sup>30,31</sup>, d'alcynes<sup>32</sup>, d'alcènes<sup>33</sup>, de la carbonylation<sup>34</sup>, de thioéthers<sup>35</sup>, d'amides<sup>36</sup> et d'amines<sup>37</sup>.

Le mécanisme d'arylation lors des réactions de couplage croisé à l'aide de métaux (**Schéma I-3**) est légèrement différent de l'arylation classique. Il a été observé qu'une insertion du métal dans le lien C-I se produit pour ainsi générer l'espèce  $\text{M}(\text{Ar})\text{Nu}$  ensuite arylé par élimination réductrice sur le métal.



**Schéma I-3**

Les sels de diaryliodonium ont aussi d'autres applications que l'arylation. Ils sont des précurseurs de benzyne qui permet la réaction de type Diels-Alder (**Schéma I-4**).<sup>38</sup> Les sels de diaryliodonium ont plusieurs autres applications qui ont été rapportées telles que dans la chimie de macromolécules<sup>39-41</sup>, de photochimie<sup>42</sup>, de polymérisation<sup>43</sup>, ..., mais elles ne seront pas discutées dans ce mémoire.



**Schéma I-4**

Il est à noter que les sels de diaryliodonium ne sont pas toujours sous forme de sel. Par l'ajout d'un groupement chargé négativement sur un aryle, on obtient un diaryliodonium zwitterionique. Plusieurs groupements fonctionnels ont été exploités pour la synthèse de diaryliodonium zwitterionique et à différentes positions sur l'aryle, soit en *ortho*<sup>44,45</sup>, *méta* ou *para*<sup>46</sup> de l'iodonium (**Figure I-7**). Dans ces groupements, on retrouve les trifluoroborates<sup>44</sup>, les sulfates<sup>45</sup>, les closo-borates<sup>47</sup>. Dans le cas du zwitterion iodonium avec les *closo*-borates, seulement un aryle est présent dans le composé et ce type de composés sert à la fonctionnalisation des *closo*-borates.

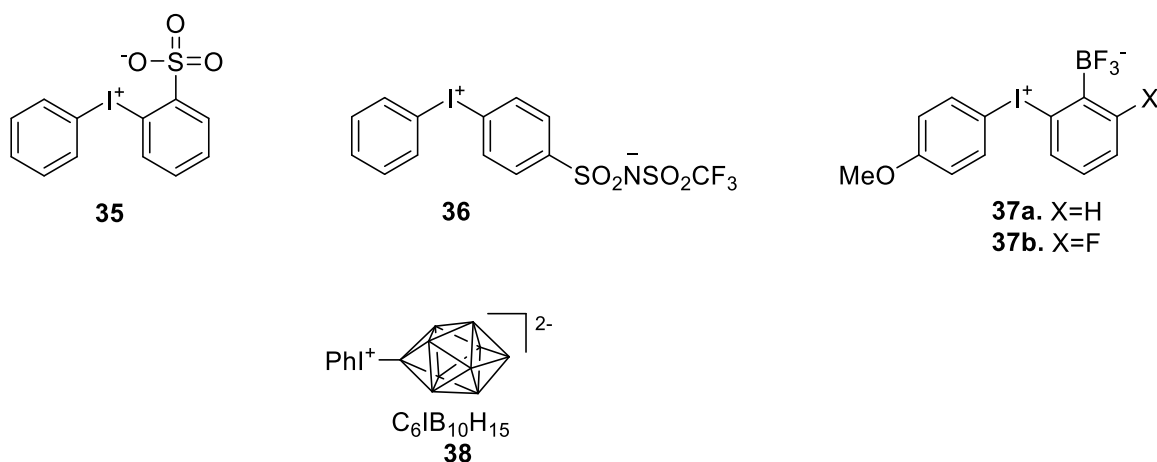


Figure I-7. Exemples de zwitterions iodonium

Les zwitterions iodonium présentent une stabilité intéressante et c'est une famille de composé qui supporte bien les purifications par chromatographie flash. De plus, ce sont des composés permettant la fonctionnalisation à l'aide de différents nucléophiles. Dans le cas des zwitterions iodonium, des tests d'arylation à l'aide de composés phénoliques ont été évalués et de bons rendements ont été obtenus. (**Schéma I-5**)

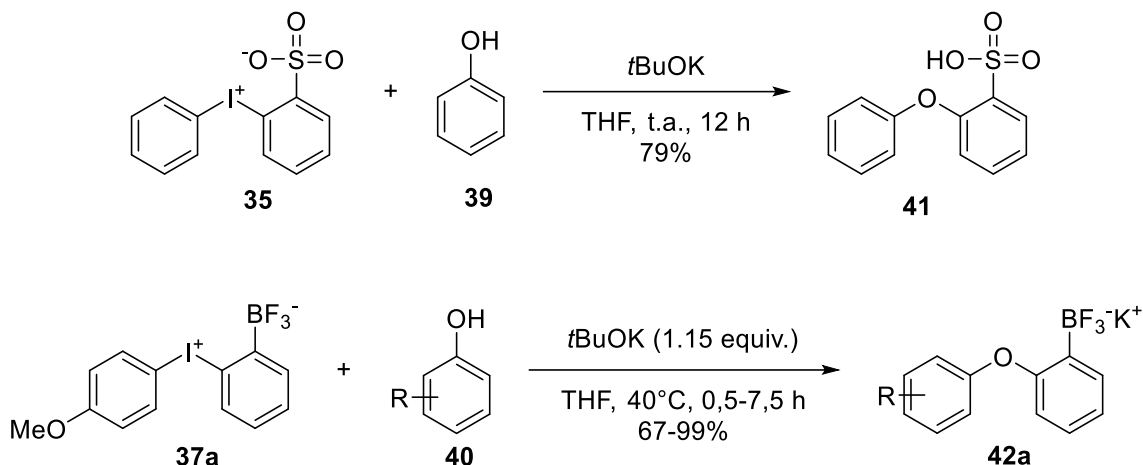


Schéma I-5

Les zwitterions iodonium sont des composés encore peu explorés dans la littérature, mais ils présentent des avantages face à leurs analogues sous forme de sels. Dans certains cas, les groupements fonctionnels comportant la charge négative présentent un intérêt comme levier synthétique. Dans le cas des zwitterions iodonium **37a-b**, une position nucléophile est présente au carbone portant le bore, ce qui est intéressant, puisqu'il présente une position nucléophile en *ortho* d'une position électrophile soit le carbone portant l'iodonium. Ces deux positions ont alors un caractère similaire aux benzyne sans pour autant en générer, ce qui permet d'éviter le caractère diénophile du benzyne (Schéma I-6).

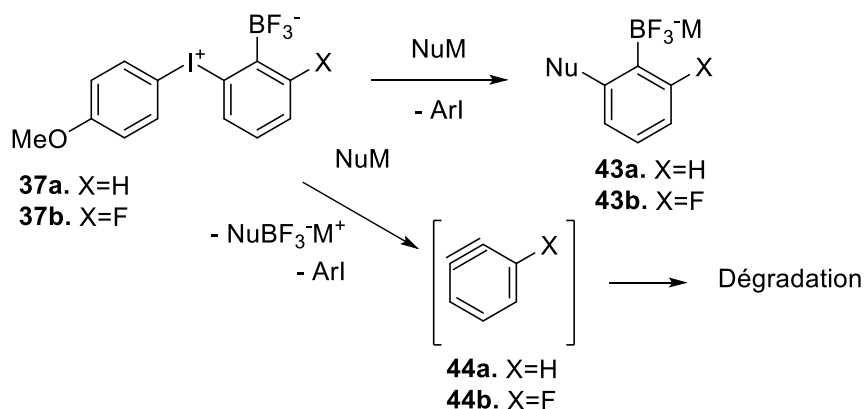


Schéma I-6

Les composés formés sont particulièrement intéressants puisqu'il est alors possible d'effectuer des réactions de couplage telles que la réaction de Suzuki, des oxydations et des hydrolyses, mais aussi afin

d'introduire du F-. Le marquage à l'aide de ce radioisotope se fait par échange isotopique et sera abordé à la section I.2.4.1.1.

## **I.2 La tomographie par émission de positron**

La tomographie par émission de positron (TEP) est une technique d'imagerie médicale dite moléculaire. C'est-à-dire que cette technique d'imagerie permet d'observer des processus moléculaires ou des fonctionnements cellulaires par une méthode peu invasive. De ce fait, l'imagerie TEP permet un diagnostic détaillé de processus physiologiques et biochimiques dans le corps. Il faut alors faire la distinction entre les imageries moléculaires (TEP) et anatomiques. On peut retrouver dans les méthodes d'imagerie anatomique commune la résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM). L'avantage avec l'imagerie moléculaire, c'est que les changements biochimiques sans changement anatomique sont souvent présents tôt dans la maladie, ce qui fait de la TEP un moyen de diagnostic plus précoce de la maladie que l'imagerie anatomique. De ce fait, un diagnostic en vue d'un traitement plus hâtif peut être effectué pour permettre un meilleur pronostic. Il est à noter que l'imagerie TEP est souvent couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM), ce qui permet d'obtenir les informations anatomiques et moléculaires en une analyse. La TEP est une technique qui est en émergence au Canada et plus particulièrement au Québec où 19 des 39 appareils TEP/TDM sont disponibles dans le système de santé publique approchant le ratio de 2 appareils par million d'habitants recommandé par l'Organisation de la santé mondiale (WHO).<sup>48</sup>

L'imagerie TEP est obtenue à la suite de l'injection aux patients d'un traceur qui porte un radioisotope émetteur de positron, c'est-à-dire que ce radioisotope se dégrade par un processus de désintégration  $\beta^+$ . Le traceur est généralement un composé permettant de cibler un récepteur pouvant être surexprimé dans le cas de cancer, mais aussi comme dans le cas du  $^{18}\text{F}$ -FDG ciblant des processus métaboliques (captation du glucose)<sup>49</sup>. Le positron, une fois émis, parcourt une certaine distance selon son énergie cinétique avant une collision élastique avec un électron du milieu. Une fois que le positron n'a plus d'énergie cinétique excédentaire, une réaction d'annihilation se produira entre un électron et le positron générant ainsi deux rayons  $\gamma$  d'énergie spécifique de 511 keV. Ces deux rayons  $\gamma$  ont une trajectoire opposée. Les rayons  $\gamma$  sont alors détectés en coïncidence par les détecteurs circulaires de l'appareil entourant le patient, ce qui nous permet par la suite de modéliser en trois dimensions une image d'un animal (**Figure I-8**) ou d'un patient.

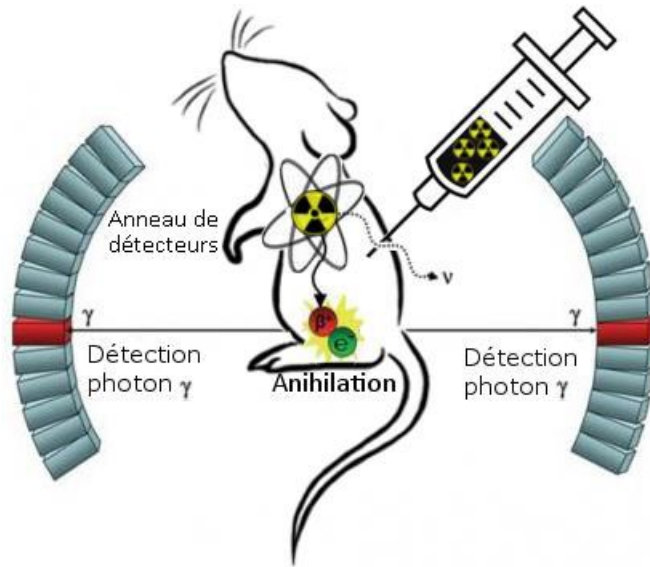


Figure I-8. Illustration du principe de la TEP<sup>50</sup>

### I.2.1 Radioisotopes

En imagerie TEP, les radionucléides utilisés sont des émetteurs de positron, c'est-à-dire qu'ils se désintègrent par le processus  $\beta^+$ . Un facteur important à considérer lors du choix de l'isotope en imagerie est son temps de demi-vie. Pouvant aller de quelques secondes à quelques jours, les courtes demi-vies des radioisotopes illustrés (Tableau I-1)<sup>1,51,52</sup> présentent des avantages afin de minimiser l'exposition à la radioactivité pour les patients et le personnel en médecine nucléaire. Les radioisotopes les plus utilisés en clinique sont le  $^{18}\text{F}$ , le  $^{11}\text{C}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Ce dernier est un émetteur gamma utilisé principalement afin d'effectuer des examens de scintigraphie et ne permet pas de faire de l'imagerie TEP, alors il ne sera pas traité dans ce document.



**Tableau I-1** : Exemples de radionucléides utilisés en TEP

| Radionucléide    | T½<br>(min) | Fraction de<br>$\beta^+$ | Énergie<br>maximale du $\beta^+$<br>(keV) | Parcours<br>moyen du $\beta^+$<br>(mm) | Méthode commune de<br>production               |
|------------------|-------------|--------------------------|---|--|--|
| $^{11}\text{C}$  | 20,4        | 0,99                     | 960                                       | 1,2                                    | $^{14}_7\text{N}(p, \alpha)^{11}_6\text{C}$    |
| $^{13}\text{N}$  | 9,96        | 1                        | 1190                                      | 1,8                                    | $^{16}_8\text{O}(p, \alpha)^{13}_7\text{C}$    |
| $^{15}\text{O}$  | 123 s       | 1                        | 1720                                      | 3,0                                    | $^{14}_7\text{N}(d, n)^{15}_8\text{O}$         |
| $^{18}\text{F}$  | 110         | 0,97                     | 635                                       | 0,6                                    | $^{18}_8\text{O}(p, n)^{18}_9\text{F}$         |
| $^{45}\text{Ti}$ | 184         | 0,85                     | 1040                                      | 1,1                                    | $^{45}_{21}\text{Sc}(p, n)^{45}_{22}\text{Ti}$ |
| $^{64}\text{Cu}$ | 12,7 h      | 0,19                     | 656                                       | 0,7                                    | $^{64}_{28}\text{Ni}(p, n)^{64}_{29}\text{Cu}$ |
| $^{68}\text{Ga}$ | 68,3        | 0,88                     | 1900                                      | ~2,9                                   | $^{68}_{32}\text{Ge}(CE)^{68}_{31}\text{Ga}$   |
| $^{89}\text{Zr}$ | 3.3 j       | 0,23                     | 897                                       | 1,3                                    | $^{89}_{39}\text{Y}(p, n)^{89}_{40}\text{Zr}$  |

Le choix du radioisotope pour la préparation d'un traceur dépend de la demi-vie biologique du composé auquel il est conjugué, de ses propriétés physiques et son approvisionnement. Une demi-vie physique du radioisotope semblable à la demi-vie biologique du radiotraceur permet la visualisation des phénomènes biologiques ciblés. Cependant, il ne faut pas que la demi-vie du radioisotope soit trop courte, puisqu'il est idéal de pouvoir le transporter entre les différents centres d'imagerie lorsque certains centres ne peuvent pas en produire.

Le  $^{18}\text{F}$  est un des radioisotopes les plus utilisés en imagerie TEP. Du fait qu'il libère des positrons de faibles énergies, une haute résolution spatiale est observée puisque les positrons ont un parcours maximal faible dans les tissus (2.4 mm dans l'eau).<sup>48</sup> De plus, même avec une demi-vie relativement courte de

109.8 min, il est possible de transporter les traceurs marqués au  $^{18}\text{F}$  vers les différents hôpitaux ou cliniques, car le temps d'expiration de ces composés peut s'étendre jusqu'à 12 heures.

Plusieurs radioisotopes métalliques sont utilisés en imagerie TEP. On retrouve le  $^{64}\text{Cu}$ , le  $^{68}\text{Ga}$  et le  $^{89}\text{Zr}$  qui sont couramment utilisés en imagerie.<sup>53-55</sup> Par le fait de leur demi-vie respective de 12.7 h, 68.3 min et de 3.3 j, ils ont des applications différentes selon les composés d'intérêts biologiques auxquels ils sont conjugués.<sup>56</sup> De plus, l'application de certains de ces radiométaux n'est pas contrainte par l'imagerie TEP, mais ils peuvent aussi être utilisés comme agents théranostiques comme dans le cas du  $^{64}\text{Cu}$ , car il est aussi émetteur de particules  $\beta^-$  et d'électrons Auger utilisés en radiothérapie.<sup>57</sup> Au centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke (CIMS) du centre de recherche au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), la production de ces radiométaux est faite sur une base régulière, par différentes méthodes de production.

La production des radioisotopes utilisés en TEP se fait principalement à l'aide d'un cyclotron par l'utilisation de générateurs. Les méthodes de production de radioisotopes par fission nucléaire ou de capture de neutron résultent en la production d'isotopes émetteurs de particule  $\beta^-$ .<sup>1</sup>

### I.2.2 Production des radioisotopes

#### I.2.2.1 Production par générateur

L'utilisation de générateurs est une méthode efficace pour générer des radionucléides de relativement courte demi-vie.<sup>1</sup> Le principe de cette méthode consiste à exploiter la désintégration d'un radioisotope avec une longue demi-vie qui génère lors de sa désintégration un radionucléide fils avec une courte demi-vie. Le radionucléide fils doit avoir des propriétés suffisamment différentes du radionucléide parent pour que la séparation puisse se faire par simple élution d'une phase stationnaire sur colonne. Dans un générateur, on retrouve le radionucléide parent qui est absorbé sur un support solide et qui se désintègre en radionucléide fille jusqu'à ce qu'un équilibre (transitoire ou séculaire) se fasse. Cet équilibre est atteint lorsque le radionucléide fille décroît selon le temps de demi-vie du radionucléide parent. À ce point, l'élution (**Figure I-9**) du radionucléide fille, ayant une moins bonne affinité d'absorption à la phase stationnaire, peut être effectuée à l'aide d'un solvant optimal et le processus peut être recommencé jusqu'à épuisement du radionucléide parent dans le générateur.

Dans le générateur, la phase stationnaire utilisée peut être une résine échangeuse d'anions ou de cations, d'alumine ou de dioxyde d'étain dans une colonne avec une sortie comportant un filtre pour garantir la stérilité du produit final. Le générateur est entouré d'un blindage afin de protéger le personnel l'utilisant. Les générateurs doivent être stériles et absents d'agents pyrogènes afin de pouvoir les utiliser dans des contextes cliniques.

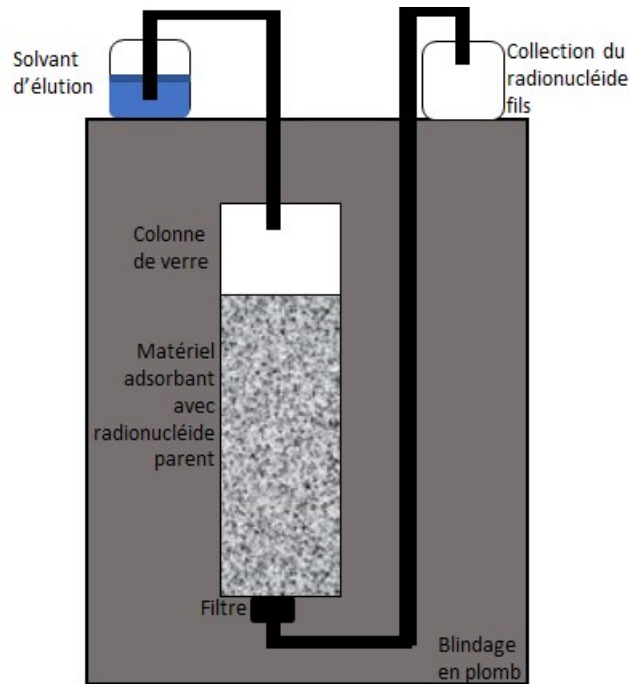


Figure I-9. Représentation d'un générateur

Les générateurs ne permettent pas la production de tous les radionucléides utilisés aujourd'hui, mais présentent un intérêt particulier pour les petits centres en région éloignée. L'intérêt pour les générateurs provient du fait que ce sont des systèmes faciles à transporter, ce qui les rend essentiels pour l'approvisionnement en radioisotopes à courte demi-vie pour les centres hospitaliers éloignés. Le prix des générateurs fluctue en fonction de la disponibilité des radionucléides parents produits. De plus, la production de radionucléides est limitée par la capacité des générateurs, limitant ainsi l'approvisionnement en radionucléides des centres utilisant les générateurs.<sup>48</sup>

### I.2.2.1 Production par cyclotron

La production des différents isotopes par cyclotron consiste à exploiter des processus nucléaires afin de convertir un isotope stable en radioisotope. Le cyclotron permet de générer des particules chargées ( $p^+$ ,  $H^-$ ,  $D^-$ ,  $\alpha^{2+}$ ,  ${}^3\text{He}^{2+}$ , ...) hautement énergétiques pouvant aller de quelques kiloélectrons volts (keV) à plusieurs milliards d'électrons-volts (BeV) selon le type de cyclotron utilisé. L'accélération de ces particules se fait dans une chambre sous vide composée de deux électrodes en forme de D avec une trajectoire circulaire à l'aide d'un champ électromagnétique. **(Figure I-10)** Comme les particules parcourent une trajectoire circulaire, plus le rayon de la trajectoire sera élevé et plus l'énergie de la particule sera élevée. Pour chaque cyclotron, le rapport entre le rayon et l'énergie de la particule est connu. Le faisceau de particules est par la suite dévié de sa trajectoire en spirale vers la sortie à l'aide d'un déflecteur pour permettre aux particules d'irradier une cible choisie.<sup>1</sup>

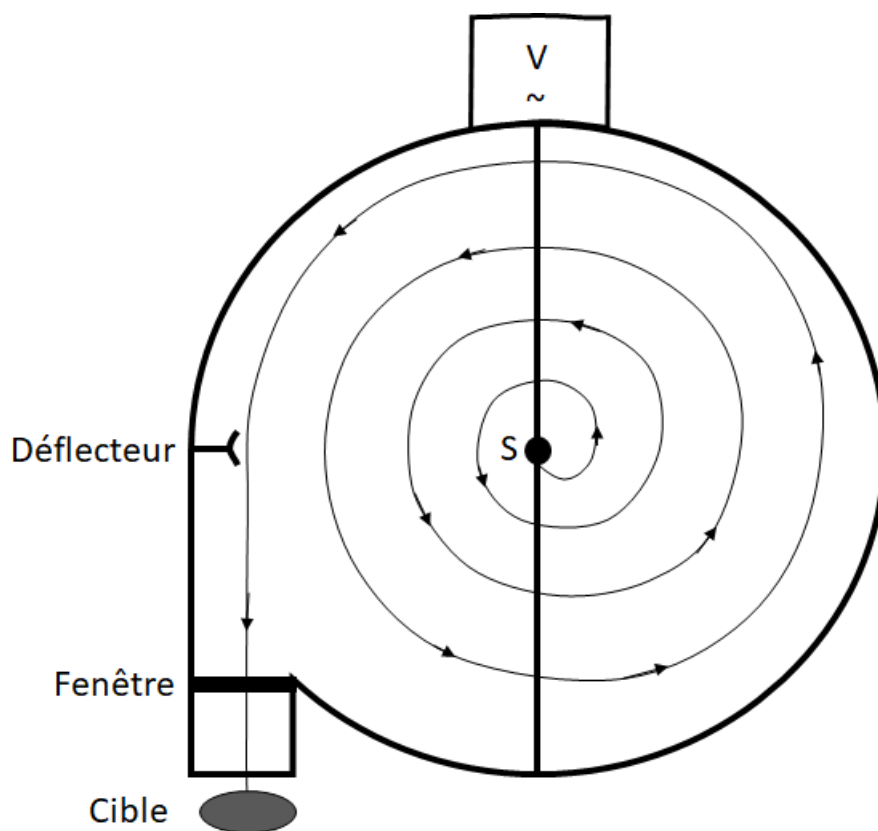
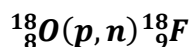


Figure I-10. Représentation d'un Cyclotron (V: voltage alternatif, S: source)

Lorsque le faisceau de particules entre en collision avec une cible, un transfert d'énergie ou une absorption de la particule prend lieu selon l'énergie du faisceau. Dans les deux cas, un nucléide excité est formé et une libération d'énergie sera observée par une émission de nucléons (proton ou neutron). L'énergie du faisceau va influencer les différentes possibilités d'émission de nucléons ainsi pouvant former différents radionucléides. De plus, l'émission de rayon  $\gamma$  peut accompagner l'émission de nucléons lorsque l'énergie du nucléide excité n'est pas suffisante pour émettre un autre nucléon. Ces réactions nucléaires ont chacune une énergie  $Q$  définie. En-dessous de ce seuil, la réaction n'aura pas lieu. Cette énergie augmente selon la différence de masse des particules irradiées et des nucléides cibles versus la masse des particules émises et la masse des nucléides obtenus. De plus, pour les particules chargées absorbées ou émises, il faut considérer une énergie Coulombique en addition à la valeur de  $Q$ . Il est crucial, lors de la production de radioisotopes par cyclotron, que l'énergie du faisceau soit contrôlée afin de limiter la production de nucléides secondaires.

Un exemple de réaction nucléaire est illustré à l'équation [I-4] (Tableau I-1) où il y a génération de  $^{18}\text{F}$  à partir de  $^{18}\text{O}$ , la cible qui est irradiée. Dans cette équation, le  $p$  représente la particule irradiée qui est dans cet exemple un proton, et le  $n$  représente la particule émise qui est un neutron.



[I-4]

### I.2.3 Radiotraceurs

Un radiotraceur, ou produit radiopharmaceutique, est un composé comportant un radionucléide et généralement un composé pharmaceutique permettant de faire de l'imagerie moléculaire entre autres de l'imagerie nucléaire conventionnelle, SPECT ou TEP. Dans certains cas, le radiotraceur utilisé peut être un simple radionucléide comme dans le cas du  $^{133}\text{Xe}$  ou le  $\text{Na}^{131}\text{I}$ . Les radiotraceurs sont des outils permettant le diagnostic ou le traitement de cancers et de diverses pathologies. En imagerie TEP, la quantité de radiotraceurs nécessaire pour effectuer un scan chez le patient ou l'animal est infime et c'est pour cette raison que l'on nomme ce type de composé des traceurs ou radiotraceurs. Il existe différents types de radiotraceurs selon leur mécanisme et les propriétés biologiques permettant l'imagerie. Il y a donc des radiotraceurs non-spécifiques ou fonctionnels, des traceurs métaboliques et des traceurs spécifiques ciblant des composés d'intérêt biologique.<sup>1</sup>

### I.2.3.1 Traceurs non-spécifiques

Les radiotraceurs non-spécifiques ou fonctionnels sont une catégorie de traceurs qui s'accumule dans certains tissus ou régions du corps grâce à leurs propriétés physiques et non pas par des interactions spécifiques. Le radiotraceur peut s'accumuler à une tumeur par augmentation de la perméabilité vasculaire ou suite à la perturbation de la barrière hématoencéphalique. Si le radiotraceur présente une lipophilie très élevée, il peut s'accumuler au foie. L'accumulation non spécifique d'un radiotraceur est généralement un phénomène observé et non désiré lorsque le radiotraceur est en développement.<sup>1</sup> Par exemple, plusieurs traceurs de  $^{99m}\text{Tc}$  sont basés sur une distribution non-spécifique à une cible comme le  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin qui permet l'imagerie de perfusion myocardiales.<sup>58</sup> L'absorption du  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin par les myocytes a pour force motrice un processus de métabolisme au lieu d'être spécifique à un récepteur.<sup>59</sup>

### I.2.3.2 Traceurs métaboliques

Le principe de fonctionnement de ces radiotraceurs repose sur des processus de métabolisation. Ces processus peuvent aller de la dégradation de composés à la conjugaison permettant ainsi l'accumulation du radiotraceur dans les cellules pour la consommation ou l'élimination. Le radiotraceur métabolique le plus couramment utilisé en imagerie TEP est le  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG) (**Figure I-11**).

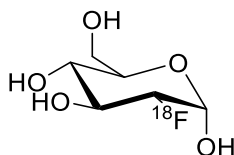


Figure I-11.  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-désoxy-D-glucose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ )

Le FDG est un analogue du glucose qui est consommé dans le processus de respiration cellulaire ou plus précisément dans la glycolyse. Tout comme le glucose, le FDG peut être internalisé dans les cellules vivantes à l'aide des transporteurs du glucose et être phosphorylé par l'hexokinase II.<sup>60</sup> Comme le FDG ne peut pas être glycolysé à cause de la présence d'un halogène en position 2, il est accumulé dans les cellules permettant ainsi l'imagerie TEP. Le processus de glycolyse étant essentiel à la survie des cellules,

le FDG va être absorbé par toutes les cellules du corps. Cependant, ce n'est pas toutes les cellules qui ont la même consommation en glucose et par ce fait, certains tissus et organes vont avoir une plus grande accumulation du FDG comme le cerveau, le cœur, etc.<sup>49</sup>. Comme les cellules cancéreuses se répliquent plus rapidement que les cellules saines, elles consomment beaucoup de glucose,<sup>61</sup> et de ce fait, une accumulation de ce radiotraceur au niveau des tumeurs est observée. Une limitation à l'utilisation du FDG pour l'imagerie est le fait que ce radiotraceur est également internalisé et piégé par les cellules saines, diminuant ainsi le rapport signal sur bruit. Par exemple, le FDG n'est pas le traceur de choix pour l'imagerie cérébrale, car la captation du FDG dans le cerveau est trop grande et le contraste avec la captation tumorale n'est parfois pas suffisant. Il est à noter que pour les cancers qui évoluent lentement (sein, prostate), les cellules cancéreuses n'ont pas un apport glucidique important,<sup>62</sup> et de ce fait, le FDG ne peut pas être utilisé pour imager précocement ces types de cancer, ce qui représente une autre limitation au FDG. Cependant, le FDG présente l'avantage d'une certaine polyvalence pour diagnostiquer plusieurs pathologies, mais le développement de radiotraceurs spécifiques est nécessaire pour combler les limitations du FDG.

#### *1.2.3.3 Traceurs spécifiques*

Les radiotraceurs spécifiques sont des composés qui ciblent des biomarqueurs d'intérêt biologique (récepteurs, enzymes, ARN, ADN, etc). C'est un outil moléculaire très sensible permettant de suivre en fonction du temps, son accumulation à des sites spécifiques. Ce qui permet aux praticiens de diagnostiquer efficacement certaines maladies par le ciblage à l'aide de traceur spécifique de biomarqueur qui la caractérise. L'accumulation du composé radiopharmaceutique peut être mesurée de manière quantitative à l'aide de l'imagerie TEP. L'accumulation pourrait se faire par l'intermédiaire d'une enzyme ou d'un récepteur qui joue le rôle du biomarqueur ou de la cible, tandis que le traceur sera souvent sous forme de petite molécule (sucres, peptide ou anticorps) spécifique à la cible. Ce procédé est illustré à la **figure I-12** comme un système clé et serrure.

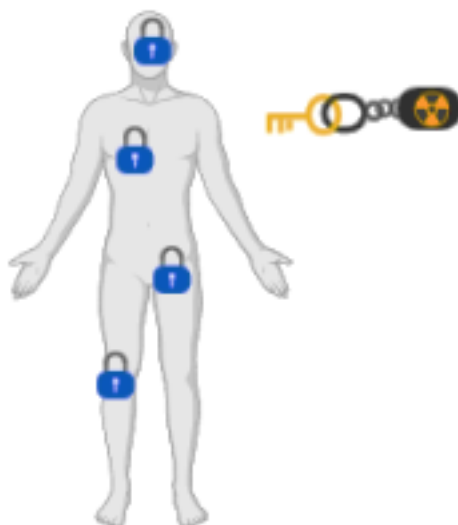


Figure I-12. Représentation du modèle clé et serrure

Le radiotraceur ciblé peut avoir différentes composantes. Ces composantes sont le ligand ou l'inhibiteur, un espaceur et le groupement prosthétique ou le chélateur pour l'ancrage du radionucléide. Le radionucléide peut être directement attaché lorsque le ligand ou l'inhibiteur est une petite molécule. Ce dernier doit être sélectif et spécifique à la cible pour permettre un bon signal cible/bruit pour une image claire. Dans certains cas, un espaceur est nécessaire pour que le ligand ou l'inhibiteur maintienne son activité en diminuant l'encombrement stérique à la cible lorsqu'un groupement prosthétique ou chélateur est utilisé. L'espaceur joue également le rôle de modulateur des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du composé radiopharmaceutique. L'espaceur peut alors permettre une amélioration du transport du traceur en modifiant sa taille, sa flexibilité, son hydrophilie et sa charge. Le groupement prosthétique ou le chélateur permet de maintenir le radionucléide sur le radiotraceur par divers liens. Une fois les différentes composantes toutes liées, il est nécessaire d'avoir des activités, stabilités, sélectivités et spécificités appropriées. Ces facteurs sont importants afin d'obtenir un radiotraceur spécifique efficace.

#### I.2.4 Marquage au $^{18}\text{F}$

Plusieurs méthodes permettent d'insérer un radionucléide sur un composé pharmaceutique pour en faire un radiotraceur pertinent en TEP. Diverses stratégies ont été développées comme outils moléculaires afin



d'introduire le radionucléide par l'intermédiaire de liaisons covalentes, ioniques ou de coordination. Il existe plusieurs outils, mais les plus importants sont le couplage direct du radionucléide sur le transporteur, l'utilisation de groupement prosthétique qui permettent le marquage avant la conjugaison avec le traceur ou l'utilisation de chélateurs bifonctionnels dans le cas des radiométaux. Dans le cadre de ce document, seulement les marquages au  $^{18}\text{F}$  seront abordés, donc l'utilisation de chélateurs bifonctionnels ne s'appliquera pas dans ce contexte.<sup>63</sup>

#### 1.2.4.1 Méthode de marquage direct

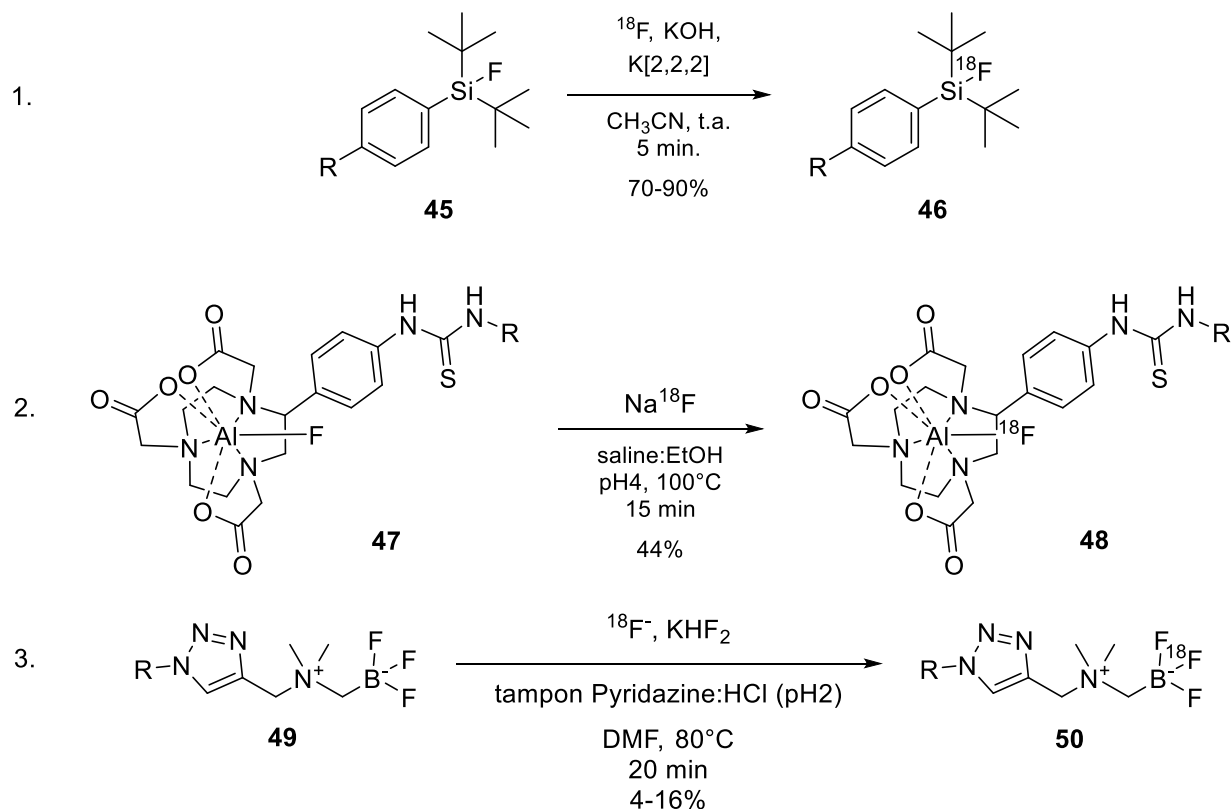
Le principe du marquage direct est que le composé pharmaceutique est préalablement synthétisé, suivi d'un marquage en une étape avec un radionucléide par diverses méthodes. Cela implique généralement que le composé radiopharmaceutique obtenu est purifié et prêt à l'utilisation en clinique chez l'humain ou pour des tests chez l'animal si le composé est en développement. Lorsque le marquage direct est utilisé, une préactivation du groupement réagissant avec le  $^{18}\text{F}$  est nécessaire afin d'obtenir une méthode rapide et sélective.<sup>63</sup> Cependant, le marquage direct au  $^{18}\text{F}$  de petites molécules est très difficile, les groupements fonctionnels présents doivent normalement être sous forme protégée pour éviter la formation de réactions secondaires contribuant à diminuer les rendements. De nouvelles réactions radiochimiques reposant sur la formation de  $\text{B-}^{18}\text{F}$ <sup>64</sup>,  $\text{Si-}^{18}\text{F}$ <sup>65</sup>,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$ <sup>66</sup> par échange isotopique et l'utilisation de l'ylure d'iodonium spirocyclique (SCIDY) sont très prometteuses pour le marquage direct<sup>67</sup>. Toutefois, il existe encore un besoin de méthodes innovantes et rapides de marquage direct de peptide. Le marquage au  $^{18}\text{F}$  des peptides par la méthode directe est très difficile. Les conditions de réaction basiques, anhydres et à haute température généralement requise pour incorporer le fluorure [ $^{18}\text{F}$ ] via une substitution nucléophile nécessitent généralement l'utilisation d'un groupe prosthétique, qui est radiomarké avant sa conjugaison au peptide en utilisant des méthodes de conjugaison chimiosélectives, telle que la ligation à l'oxime<sup>68</sup> et cycloaddition alcyne / azide («click»)<sup>69-71</sup>. Les marquages directs et indirects au  $^{18}\text{F}$  de peptide seront abordés ici.

#### *1.2.4.1.1 Échange isotopique*

Par définition, l'échange isotopique est une substitution nucléophile qui remplace un atome par un même élément, mais avec un nombre de masse différent. La méthode d'échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  consiste à exploiter la labilité du fluor sur l'atome auquel il est maintenu par une liaison covalente. Il est considéré qu'un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  est impliqué dans le cas des échanges isotopiques Si-F.<sup>72</sup> Les échanges isotopiques sont des processus réversibles.

L'échange isotopique est une méthode rapide pour insérer un radionucléide, ce qui est particulièrement intéressant pour les radionucléides à courte demi-vie. En revanche, comme le produit radiomarqué est chimiquement identique au produit de départ, il n'est pas possible de les séparer. Une faible activité molaire est observée, le composé de départ fera compétition au produit marqué pour la liaison aux récepteurs ou enzymes ciblés ce qui peut contribuer à diminuer la sensibilité du traceur pour l'imagerie.

Il a été rapporté que les échanges isotopiques avec le  $^{18}\text{F}$  étaient possibles avec différents atomes soit le bore, le silicium et l'aluminium. Pour chacun de ces atomes portant le fluor, des conditions d'échange isotopique différentes sont nécessaires. (**Schéma I-7**)<sup>65,66,73</sup> L'équilibre de réaction favorise la formation du composé radioactif, puisque la concentration de  $^{19}\text{F}$  est faible, ce qui en fait la force motrice pour l'obtention des composés finaux.



**Schéma I-7**

L'échange isotopique sur un composé de silicium peut être utilisé en marquage direct de peptide (R = peptide) à l'aide de groupement prosthétique de type SIFA.<sup>72</sup> Wangler et *al.* ont étudié le marquage de différents groupements prosthétiques SIFA, ce qui leur a permis d'obtenir des rendements de marquage jusqu'à 97% avec des activités molaires variant de 225 à 640 GBq/μmol en seulement 10 minutes pour le composé de base avant la conjugaison avec un traceur.<sup>74</sup> En revanche, lorsque cette méthode est utilisée en marquage direct de peptide, une diminution de rendement est observée et dans le cas de la bombesine effectuée par Höhne et *al.*, un faible rendement de 13% est obtenu et cela est dû en partie aux méthodes de purification par HPLC. Höhne et *al.* ont rapporté un rendement de marquage de 37% avant la purification. La bombesine est un ligand du récepteur de la relâche de la gastrine qui est surexprimé dans les cancers du sein et de la prostate.<sup>75</sup>

Le groupement trifluoroborate présente un avenir prometteur pour la méthode de radiomarquage par échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ , puisqu'il porte trois atomes de fluor pouvant effectuer l'échange isotopique. Dans le groupe du Professeur David M. Perrin, des activités molaires allant jusqu'à 555 GBq/μmol ont

été obtenues,<sup>76</sup> ce qui porte à croire que les groupements trifluoroborates sont de bons candidats pour le marquage par échange isotopique pour l'imagerie TEP. Le même groupe utilise principalement le marquage direct, mais la présence d'un groupement fonctionnel tel un alcyne est un bon levier synthétique pour permettre l'exploitation de l'échange isotopique dans le cadre de l'introduction d'un groupement prosthétique. Le groupe du Professeur Perrin a exploité la méthode d'échange isotopique à l'aide des groupements trifluoroborates afin de faire le marquage de plusieurs peptides, soit la bombesine<sup>77</sup>, l'octréotate<sup>78</sup>, la bradikinine<sup>79</sup> et du PSMA<sup>73</sup>. Dans le cas de l'octréotate qui a été le premier essai du groupe, un rendement de marquage du peptide de 25% avec une activité molaire apparente de 111GBq/ $\mu$ mol après purification par Sep-pak.<sup>80</sup>

Le fluor est connu pour faire des liaisons fortes avec une grande variété d'atomes, dont les métaux. Un de ces métaux est l'aluminium ou la liaison entre le F<sup>-</sup> et l'Al<sup>3+</sup> est très forte, soit de 670 kJ/mol<sup>81</sup>. De ce fait, les complexes d'aluminium-fluor sont stables en condition *in vivo*. McBride et *al.* ont présenté une méthode de marquage isotopique <sup>19</sup>F/<sup>18</sup>F à l'aide de complexe d'aluminium. Afin d'obtenir des stabilités acceptables *in vivo*, le chélate NOTA est utilisé pour maintenir l'aluminium lié au peptide. Ils ont par la suite effectué l'échange isotopique sur le composé **47** où le groupement R est le peptide bombesine (**Schéma I-7**). Un rendement de marquage entre 50% et 90% a été obtenu après purification par HPLC et une activité molaire apparente de 10 GBq/ $\mu$ mol a été obtenue. L'échange isotopique pour les composés Al-F est particulièrement sensible aux conditions, soit le pH (pH=4), la température, la concentration des réactifs et le temps de réaction.<sup>66</sup>

#### 1.2.4.2 Les groupements prosthétiques

Les groupements prosthétiques sont des groupements bifonctionnels servant à introduire un radionucléide sur une petite molécule. Cette petite molécule peut être par la suite conjuguée au peptide. Cette méthode d'ajouter un radionucléide est commune pour le marquage de peptides au <sup>18</sup>F. La purification par HPLC ou par extraction sur phase solide des composés radiomarqués peut permettre l'obtention de peptide avec une activité molaire élevée.<sup>63</sup> La méthode de marquage à l'aide de groupements prosthétiques peut être effectuée de manière sélective quand un groupement peut être préactivé ou de manière non-sélective

quand on utilise des groupements prosthétiques tels l'acide *N*-succinimidyl-4- $^{18}\text{F}$ fluorobenzoïque ( $^{18}\text{F}$ -SFB) et le *N*-[2-(4- $^{18}\text{F}$ fluorobenzamido)éthyl]maléimide ( $^{18}\text{F}$ -FBEM) (**Figure I-13**).

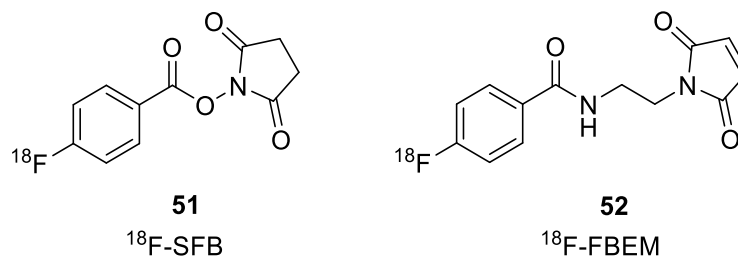


Figure I-13. Exemples de groupement prosthétique

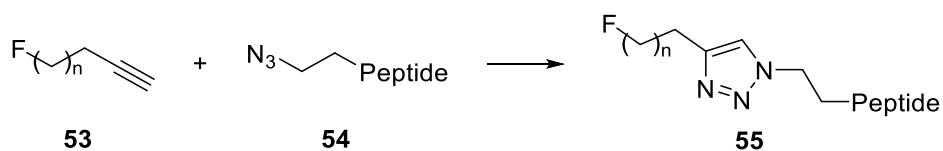
#### 1.2.4.2.1 Fonctions succinimide et maléimide

Les composés comme le  $^{18}\text{F}$ -SFB sont des moyens couramment utilisés à des fins de marquage de composés bioactifs. L'utilisation de ce type de groupement prosthétique a permis de fonctionnaliser des peptides, mais aussi des anticorps.<sup>82</sup> Anciennement, étant des procédures consommant beaucoup de temps et parfois laborieuses, le marquage à l'aide du  $^{18}\text{F}$ -SFB ou de ses analogues ont été extensivement optimisés au cours des dernières années. Le  $^{18}\text{F}$ -SFB est devenu en quelques années l'un des groupements prosthétiques les plus utilisés en marquage au  $^{18}\text{F}$ . De nos jours, l'automatisation de la synthèse de ce composé a été développée et des rendements de radio synthèse de 44-53% ont été rapportés en environ 40 minutes.<sup>83</sup> La conjugaison de ces groupements prosthétiques avec les peptides ou anticorps se fait par acylation d'une amine déprotégée de ce dernier, ce qui cause des problèmes de sélectivité, car il est possible de retrouver plusieurs amines sur un même peptide ou anticorps et la discrimination des amines est effectuée par des groupements protecteurs. Le marquage de peptide peut être effectué sur phase solide<sup>84,85</sup> suivant la synthèse de ce dernier, suivi du clivage de la résine et de la purification par HPLC. Des rendements de marquages faibles entre 5-16% ont été rapportés, contrairement au couplage en phase liquide qui permet généralement d'obtenir des rendements entre 30-46%. L'utilisation de l'analogue acide  $^{18}\text{F}$ -FBA<sup>86</sup> semble plus efficace pour la synthèse en phase solide où des rendements de 35-64% selon la résine et le clivage ont été rapportés.

Le groupement prosthétique  $^{18}\text{F}$ -FBEM est une alternative aux analogues succinimidyl ( $^{18}\text{F}$ -SFB). Les composés de la famille des maléimides permettent d'effectuer le marquage à l'aide des groupements prosthétiques sur des fonctions différentes des amines. La famille des maléimides, soit le  $^{18}\text{F}$ -FBEM, permet d'exploiter les fonctions thiols comme nucléophile se trouvant sur le peptide<sup>87</sup>. De plus, un intérêt d'utiliser deux familles de groupements prosthétiques présente un avantage du fait qu'ils sont des composés présentant une faible lipophilie, ce qui est avantageux lorsque les cibles se retrouvent dans des microenvironnements lipophiles (ex. protéines membranaires, apolipoprotéines)<sup>88</sup>.

#### 1.2.4.2.2 Les réactions click

La réaction click est une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir d'un azoture et d'un alcyne terminal pour donner rapidement un 1,2,3-triazole avec une excellente régiosélectivité et un bon rendement. La première synthèse de 1,2,3-triazoles a été effectuée par Michael en 1893<sup>89</sup> à partir de l'azoture de phényle qui a été décrit comme étant une réaction de type cycloaddition 1,3-dipolaire par Huisgen en 1963.<sup>90</sup> En 2002, deux groupes indépendants ont publié une version catalysée au cuivre par Rostovtsev et *al.*<sup>91</sup> ainsi que par Tornøe et *al.*<sup>92</sup>. Cette nouvelle version de la cycloaddition impliquant le cuivre a suscité un grand intérêt dans le domaine de la chimie, puisque la réaction présentait des temps réactionnels courts à température ambiante, ainsi qu'une régiosélectivité élevée. Ces propriétés sont très intéressantes pour le marquage au  $^{18}\text{F}$ , car elles permettent d'ajouter un groupement prosthétique dans des conditions douces, rapide et de façon sélective. Au cours des dernières années, plusieurs versions de groupements prosthétiques portant soit un azoture, soit un alcyne terminal, ont été utilisées pour le radiomarquage de peptides ou de protéines (**Équation I-5**).<sup>69</sup> La première application de ces composés en radiomarquage a été effectuée par Marik et Sutcliffe en 2006, avec un temps de réaction de seulement 30 minutes nécessaire pour effectuer le marquage d'un peptide fonctionnalisé avec un azoture<sup>70</sup>.

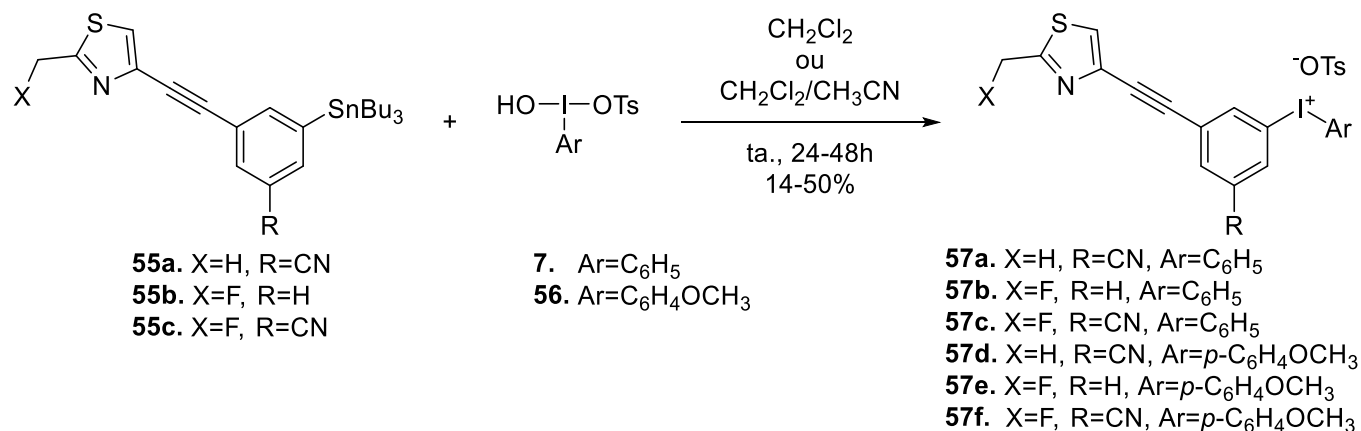


[I-5]

Le groupement 1,2,3-triazole est un groupement qui peut servir de bioisostère des amides, c'est-à-dire que ses propriétés physiques et biologiques sont analogues à celles des amides. L'utilisation du groupement 1,2,3-triazoles est alors très intéressante pour sa biocompatibilité, mais aussi pour la rapidité et la sélectivité de la réaction. Bien que la réaction click présente beaucoup d'avantages, certains inconvénients persistent. C'est une méthode nécessitant beaucoup de réactifs (faible économie d'atome) et l'utilisation de composé de cuivre cytotoxique<sup>69</sup> apportant une nécessité de purification, ce qui augmente parfois les temps de marquage au  $^{18}\text{F}$ . Malheureusement, de nos jours, il n'existe pas de méthode de marquage par des groupements prosthétiques comportant toutes les caractéristiques idéales, soit d'être rapide, sélective, de former un lien analogue aux fonctions amides des peptides, de ne pas nécessiter de purification extensive ni de larges excès de réactifs.<sup>1</sup>

#### *1.2.4.2.2 Marquage au $^{18}\text{F}$ par utilisation d'iode (III)*

L'utilisation de composés d'iode (III), plus particulière dans le cas des sels de diaryliodonium ainsi que les ylures d'iode (III), a été grandement explorée dans les dernières années afin d'exploiter leur forte habileté d'effectuer des réactions de substitution nucléophile d'aryle. L'utilisation du  $^{18}\text{F}$  et de l'agent de transfert de phase Kryptofix [2,2,2] permet la fluoration rapide et efficace des aryles. Cependant, bien que cette méthode présente certains avantages, quelques inconvénients ont été rapportés. Un défaut de cette méthode pour permettre l'introduction de  $^{18}\text{F}$  est en partie la synthèse des sels de diaryliodonium. L'utilisation d'aryles complexes est souvent nécessaire afin de respecter les propriétés biologiques désirées du radiotraceur, ce qui peut diminuer les rendements de la synthèse des sels de diaryliodonium et ainsi augmenter les coûts de synthèse des précurseurs. La méthode la plus utilisée afin de synthétiser les précurseurs d'iode (III) est l'utilisation d'arylstannanes ou d'arylborates et d'un [hydroxy(tosyloxy)iido]aryle **7** ou **56** en conditions douces (**Schéma I-8**).<sup>93</sup> Les arylstannanes permettent l'obtention de rendement de 40-90% comparativement aux arylborates qui permettent d'obtenir de faibles rendements de 20-50%.<sup>94</sup>



**Schéma I-8**

Lorsque les sels de diaryliodonium sont synthétisés, l'arylation d'ions fluorure peut être effectuée et la sélectivité de ces composés est semblable à celle des sels de diaryliodonium comme décrit à la section I.1.1.3. L'utilisation de ces sels de diaryliodonium a été exploitée dans divers marquages de composés que ce soit par une méthode directe ou indirecte (groupement prosthétique). Comme représenté au **schéma I-9**, le sel de diaryliodonium développé par Pike *et al.* présente l'avantage de permettre une [<sup>18</sup>F]fluoruration directe en position méta d'un ligand à forte affinité des récepteurs glutamate métabotropique du sous-type 5 (mGluR5) dans le cerveau humain.<sup>93</sup> Chun et Pike ont aussi démontré une méthode de marquage de groupement prosthétique soit des azotures de [<sup>18</sup>F]fluorobenzène et de [<sup>18</sup>F]fluorobenzyle.<sup>95</sup>



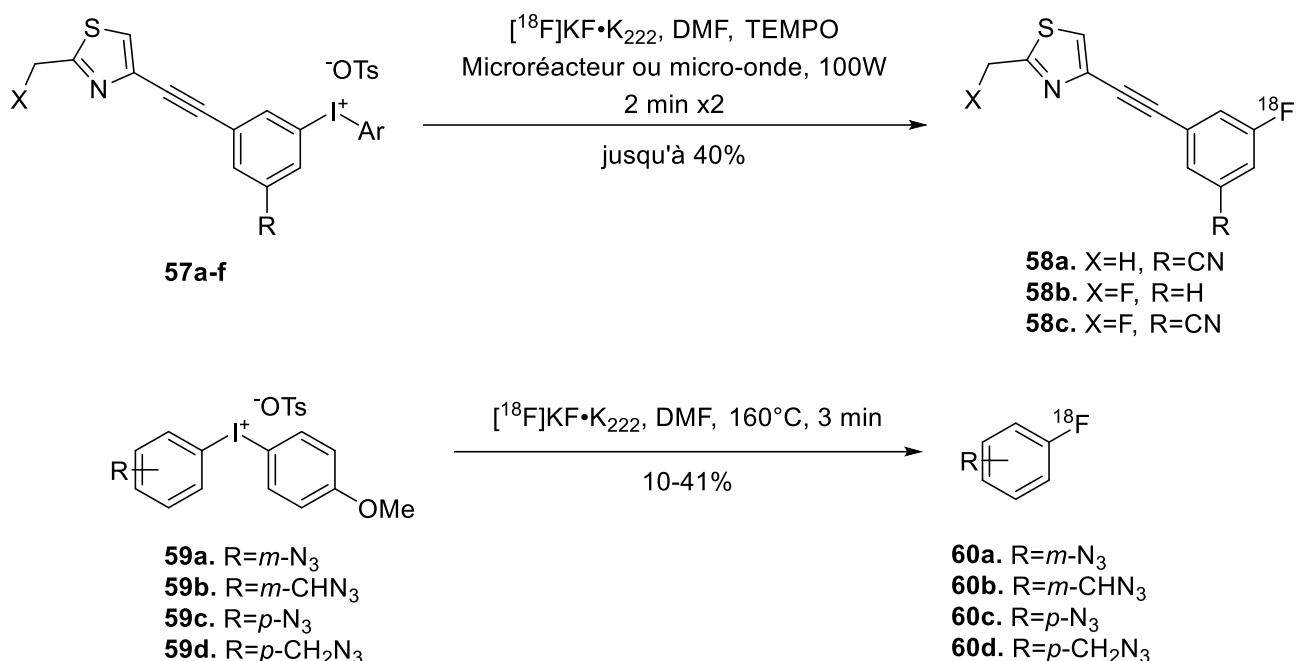


Schéma I-9

L'utilisation d'ylures d'aryliodonium a aussi suscité un grand intérêt dans le domaine du marquage au  $^{18}\text{F}$  (**Schéma I-10**).<sup>96</sup> L'avantage premier d'utiliser cette famille de composé comparativement aux sels de diaryliodonium malgré une plus faible stabilité est qu'ils ont une régiosélectivité plus élevée. Cette augmentation de régiosélectivité est due au fait qu'un des deux carbones liés à l'iode ( $\text{ArI}^+\text{C}^-\text{X}_2$ ) porte un caractère anionique, ce qui génère une répulsion coulombique entre ce carbone et le  $^{18}\text{F}^-$  qui agit comme nucléophile. Cette répulsion favorise alors la migration de l'aryle vers le fluor avec une très bonne sélectivité.

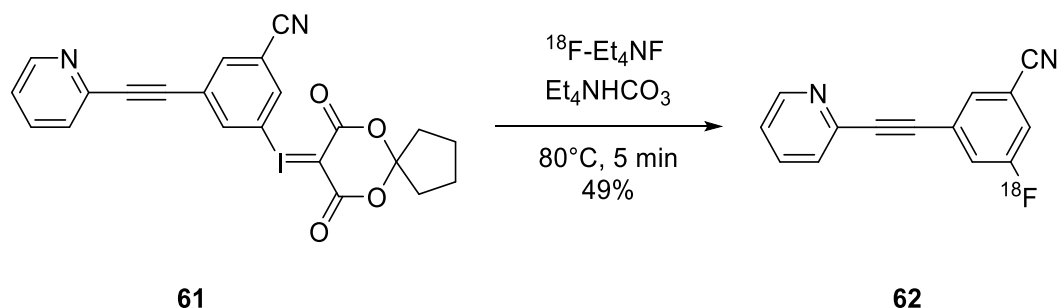


Schéma I-10

La fluoration à l'aide des ylures d'aryliodonium ne permet pas le marquage au  $^{18}\text{F}$  avec de bons rendements. Les rendements de marquage sont modestes, soit aux alentours de 50%. Cette méthode

présente cependant comme avantage d'être rapide, avec des temps de réaction de 5 à 10 minutes. L'utilisation de réactifs d'iode (III) présente une méthode avantageuse pour le marquage au  $^{18}\text{F}$  comparativement aux autres méthodes de substitution nucléophile aromatique (ex. l'utilisation de bromoaryle), puisqu'une augmentation des rendements passant de  $<5\%$  à  $\geq 20\%$  est observée lors de ce changement de méthode.<sup>96</sup>

### I.3 Problématique

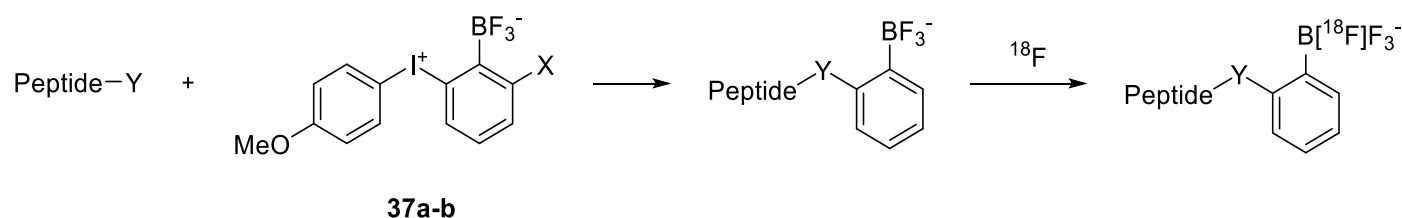
L'imagerie TEP est en croissance au Canada, stimulant la recherche dans le domaine de production et de développement des outils nécessaires à la TEP. La TEP est une modalité d'imagerie puissante qui permet d'évaluer la distribution de radiotraceurs permettant ainsi de faire le diagnostic et le suivi de cancers et de diverses maladies. Un grand intérêt pour le développement d'agents pour l'imagerie TEP est présent afin de permettre des diagnostics précoces de diverses maladies pour en faciliter le traitement. Un intérêt particulier envers les composés peptidiques est présent, puisque ce sont de petites molécules facilement synthétisables et radiomarquables. Les peptides présentent aussi l'avantage de tolérer plusieurs méthodes de marquage, dont le marquage direct et l'utilisation de groupements prosthétiques. De plus, il est possible de marquer les peptides avec une grande gamme de radionucléides sans affecter leurs activités biologiques.

D'un autre côté, la chimie des divers états d'oxydation de l'iode est en émergence par le fait que ces composés présentent des réactivités similaires aux métaux. L'iode est relativement abondant pour sa position dans le tableau périodique et les composés d'iode présentent généralement une toxicité plus faible que plusieurs métaux. Ces avantages sont particulièrement intéressants en chimie médicinale, car ils permettent d'éviter l'utilisation de métaux toxiques et couteux en synthèse. Les composés d'iode (III), et plus particulièrement les sels de diaryliodonium, présentent l'avantage de faire l'arylation de nucléophiles dans des conditions douces. Les zwitterions iodonium **37a-b** présentent alors un intérêt particulier, puisqu'ils permettent l'introduction de groupements trifluoroborates, à la suite de l'arylation, qui est un vecteur intéressant pour le marquage rapide de  $^{18}\text{F}$  à l'aide de la méthode d'échange isotopique.

*L'hypothèse de mon projet de recherche est que l'utilisation du zwitterion iodonium **37a-b** développé dans le groupe du Prof. Legault permettrait d'introduire un groupement aryltrifluoroborate sur un nucléophile, permettant ainsi le marquage par échange isotopique de divers radiotraceurs.*

Afin de répondre à cette hypothèse, nous proposons deux principaux objectifs. Le premier objectif consiste à effectuer l'introduction des groupements arylfluoroborate sur différents nucléophiles qui nous permettront d'effectuer la conjugaison avec un traceur utilisé en imagerie TEP. Le deuxième objectif est d'exploiter la réaction d'échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  afin d'introduire le  $^{18}\text{F}$  sur les composés synthétisés lors du premier objectif que ce soient les composés préliminaires ou les traceurs conjugués avec les groupements prosthétiques synthétisés. Dans le cadre de ce projet, nous explorerons trois différentes approches pour la formation de groupements aryltrifluoroborates à partir d'iodonium zwitterioniques dérivés d'acides aminés et/ou de peptides et de leur marquage au  $^{18}\text{F}$ . La première approche a été effectuée comme preuve de concept et a été évaluée avant les deux autres approches qui ont été effectuées en parallèle.

La première approche consiste à effectuer l'arylation de divers nucléophiles présents sur des acides aminés naturels simples ou sur un peptide (**Schéma I-11**). L'arylation directe d'acides aminés simples est une preuve de concept montrant si l'arylation directe d'un peptide était envisageable. Une autre alternative intéressante de cette preuve de concept est que les acides aminés arylés pourraient être couplés à un peptide par les méthodes classiques de conjugaison.



**Schéma I-11**

La deuxième approche consiste à introduire le groupement aryltrifluoroborate sur un groupement nucléophile neutre et ainsi permettre la génération de composés zwitterioniques (**Schéma I-12**). Le caractère zwitterionique permet alors d'augmenter la stabilité du groupement trifluoroborate permettant ainsi de diminuer l'hydrolyse de ce dernier. Cette augmentation de stabilité est intéressante, puisque les conditions de marquage au  $^{18}\text{F}$  par l'échange isotopique se font à haute température, soit généralement à  $80^\circ\text{C}$  dans des conditions aqueuses, ce qui favorise l'hydrolyse des groupements trifluoroborate.

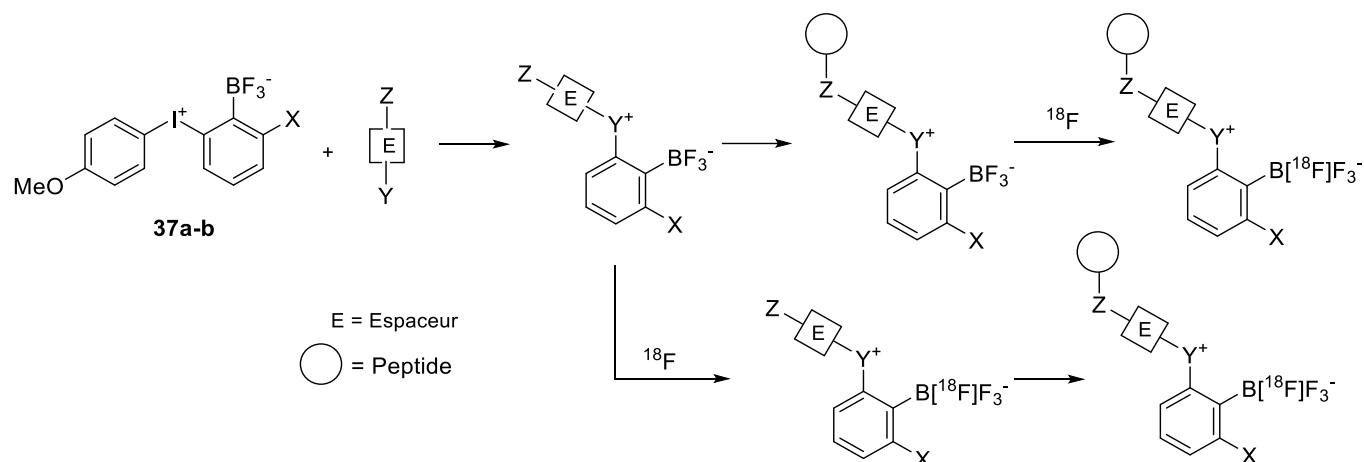


Schéma I-12

La troisième approche consiste en une arylation avec un aryle possédant déjà un caractère zwitterionique (**Schéma I-13**). Pour ce faire, cette approche nécessite la synthèse d'une nouvelle famille de sels de diaryliodonium où l'un des deux aryles comporte un zwitterion **63** incluant comme composante négative un groupement trifluoroborate. La composante possédant une charge positive serait un pyridinium. Par la suite, ce nouveau zwitterion iodonium nous permettrait d'introduire sur un nucléophile un aryltrifluoroborate zwitterionique afin d'augmenter les stabilités du groupement trifluoroborate tout en nous permettant d'utiliser les nucléophiles utilisés dans l'approche #1. Le groupement trifluoroborate serait encore disponible pour effectuer le marquage au  $^{18}\text{F}$  du composé arylé.

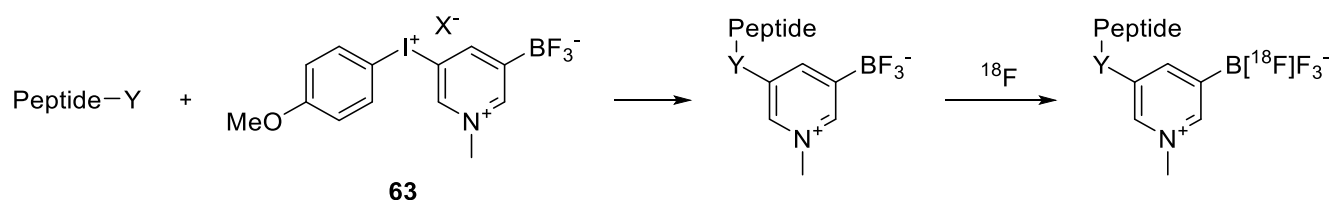
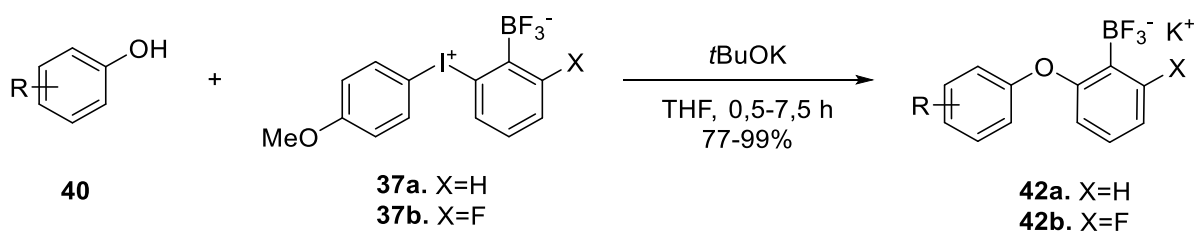


Schéma I-13

# CHAPITRE 1. PREUVE DE CONCEPT DU MARQUAGE AU $^{18}\text{F}$ DES COMPOSÉS D'ARYLATION DE ZWITTERION IODONIUM

## 1.1 Le zwitterion iodonium *o*-trifluoroborate

Les sels de diaryliodonium sont des composés très intéressants puisqu'ils permettent d'introduire une grande variété de groupements aryles sur une grande gamme de nucléophiles dans des conditions douces. De ce fait, les zwitterions iodonium **37a-b** sont particulièrement intéressants dans un cadre d'imagerie médicale, puisqu'ils permettent l'arylation d'un nucléophile afin d'y insérer un groupement aryltrifluoroborate. De plus, les zwitterions iodonium **37a-b** montrent une bonne stabilité à l'air et à l'humidité. Jusqu'à présent, le zwitterion iodonium **37a** n'a servi que pour l'arylation de composés phénoliques, mais des rendements élevés du transfert de l'aryltrifluoroborate ont été rapportés avec une excellente régiosélectivité (Équation 1-5).<sup>44</sup>



[1-5]

Les composés zwitterion iodonium **37a-b** sont composés de deux parties principales. La première partie importante est l'aryle portant un groupement méthoxy en position para. Cet aryle est alors riche en électrons et il est alors considéré comme le groupement « dummy », puisqu'il sert de groupement partant avec l'iode. La deuxième portion du zwitterion est constituée d'un aryltrifluoroborate qui est transféré sur un nucléophile. Comme mentionné à la section I.1.1.3, les zwitterions iodonium **37a-b** ont été utilisés afin d'effectuer l'approche #1 et l'approche #2. Dans le cas de l'approche #3, l'exploration d'analogues de ce zwitterion a été effectuée.

La synthèse du zwitterion de départ se fait en trois étapes. (Schéma 1-14) La première étape consiste à faire l'échange halogène métal d'un iode du 1,2-diiodophényle afin d'introduire un atome de bore pour

obtenir l'acide boronique **65a** avec 67% de rendement. Par la suite, la deuxième étape consiste à convertir l'acide boronique **65a-b** en sel de trifluoroborate ( $\text{RBF}_3^- \text{K}^+$ ) **66a-b** en rendement quantitatif à l'aide du sel  $\text{KHF}_2$ . Pour finir, la dernière étape est l'oxydation de l'iode du composé **66a-b** suivie du couplage entre l'iode(III) et l'aryle **67** pour former le zwitterion iodonium **37a-b**.

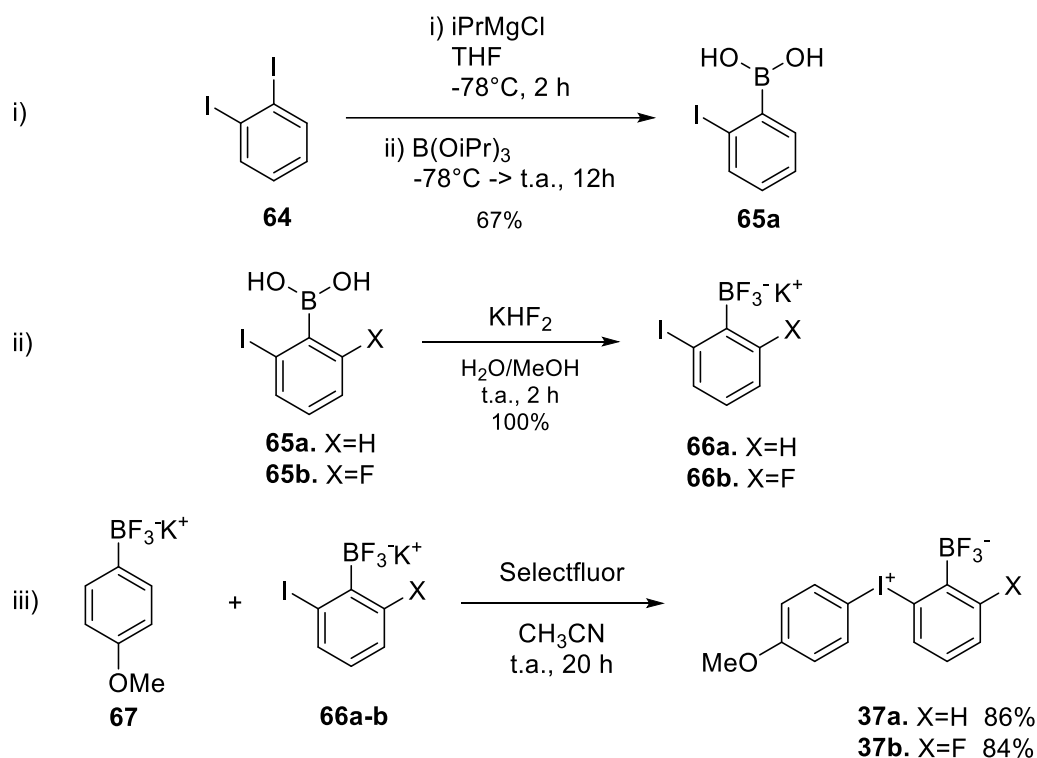


Schéma 1-14

Une bonne chimiosélectivité d'arylation est observée lors de la réaction d'oxydation de l'iode pour ainsi obtenir le zwitterion diaryliodonium asymétrique avec un rendement de 87%. Cette chimiosélectivité est due au fait que le groupement trifluoroborate sur les composés **66a-b** a un encombrement stérique plus élevé, mais aussi par la grande différence des facteurs électroniques causée par la présence de l'iode en position *ortho* (Schéma 1-15). Le *p*-anisoletrifluoroborate de potassium **67** est un aryle plus riche que son analogue 2-iodophényltrifluoroborate. Cette différence électronique favorise alors l'association du composé **67** et de l'intermédiaire d'iode (III) **69** afin de permettre la formation du zwitterion iodonium **37a** majoritairement. La présence d'un fluor entre les composés **66a** et **66b** ne semble pas influencer la synthèse de **37a-b** étant donné que les rendements sont sensiblement équivalents.

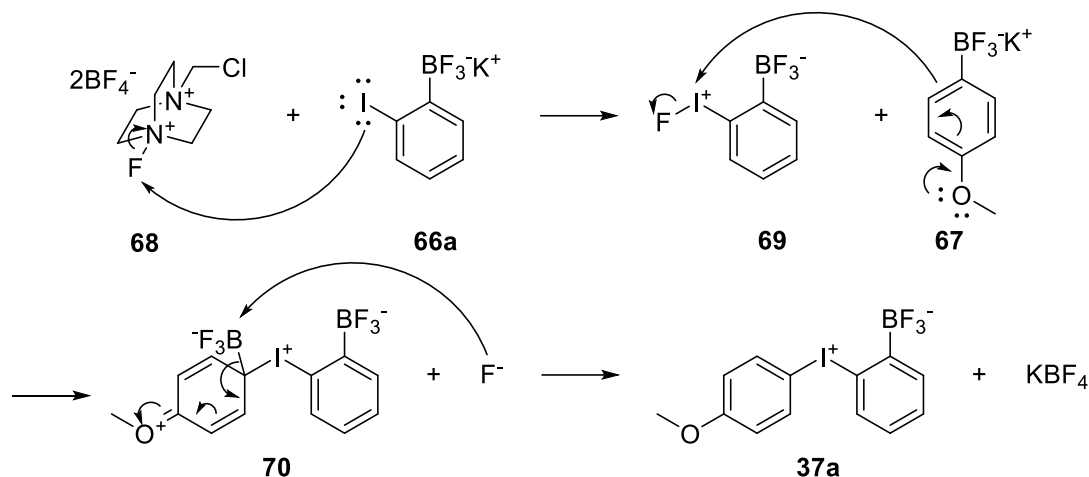


Schéma 1-15

## 1.2 Approche #1 : Formation d'aryles *o*-trifluoroborate dérivés d'acides aminés comme précurseurs pour les échanges isotopiques $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$

Les acides aminés sont les composantes des peptides et des protéines. Par la présence de plusieurs différents groupements fonctionnels, les acides aminés sont des cibles idéales pour le marquage de peptides. La fonctionnalisation des acides aminés est possible à différents stades de la synthèse des peptides, soit la fonctionnalisation de l'acide aminé suivie de la synthèse des peptides ou la fonctionnalisation directe du peptide.

Comme preuve de concept, l'approche ici présentée consiste à effectuer la fonctionnalisation d'acides aminés simples. Les acides aminés choisis (**Figure 1-14**) sont les acides aminés ayant des groupements fonctionnels nucléophiles compatibles avec les sels de diaryliodonium. De plus, nous avons choisi d'utiliser le zwitterion iodonium **37b** pour effectuer l'arylation des différents acides aminés, puisque l'hydrolyse des groupements aryltrifluoroborate est moins importante lorsque l'aryle portant le groupement trifluoroborate n'est pas riche en électrons (**section 1.2.4**).<sup>97</sup> Le fluor en *ortho* du groupement trifluoroborate permet alors de diminuer la densité électronique de l'aryle par un effet inducteur.

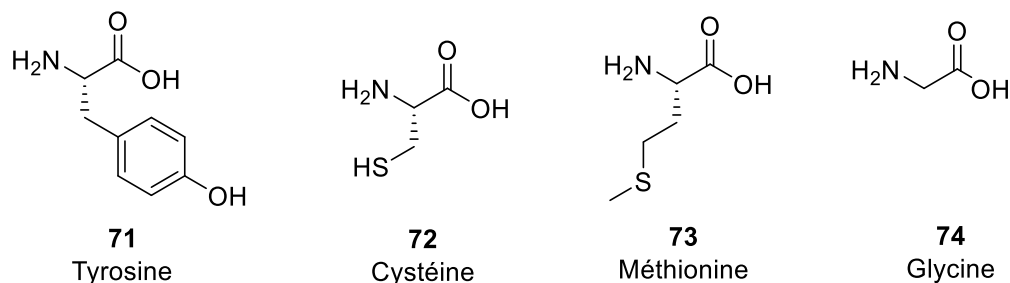


Figure 1-14. Acides aminés portant un nucléophile compatible avec les sels de diaryliodonium

### 1.2.1 La tyrosine

La tyrosine est un acide aminé ayant un phénol sur sa chaîne latérale. La tyrosine est alors l'acide aminé de référence, puisque l'arylation de phénols à l'aide du zwitterion iodonium **37a** a déjà été démontrée. De ce fait, la tyrosine est l'acide aminé de choix pour évaluer l'influence de la présence de différents groupements protecteurs communs des fonctions acides carboxyliques et amines des acides aminés sur la méthode d'arylation (**Figure 1-15**).

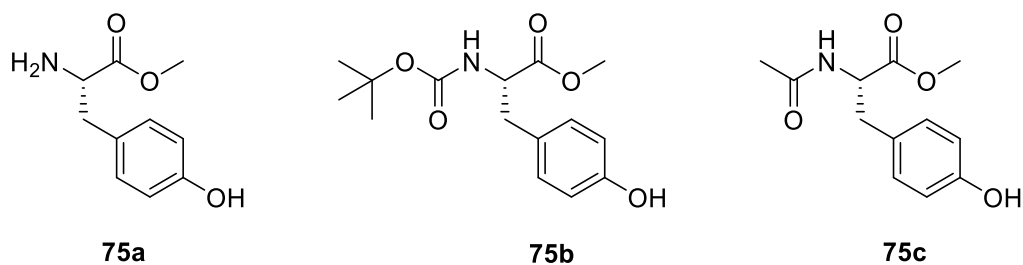
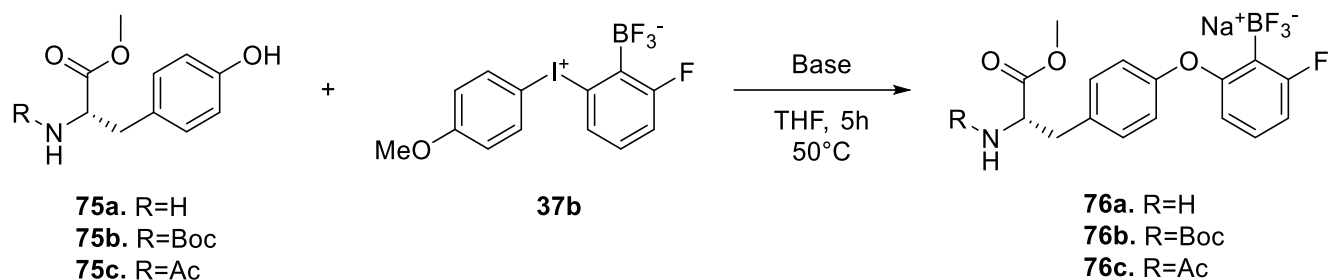


Figure 1-15. Différentes tyrosines testées en condition d'arylation

La fonction acide carboxylique des dérivés tyrosine est toujours protégée en ester méthylique et cela est parce que le groupement carboxylate, soit l'acide carboxylique déprotoné, possède un caractère nucléophile qui pourrait réagir lors de la réaction d'arylation. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons évalué l'arylation de carboxylate à l'aide d'un système simple, soit la glycine protégée à la position amine (**Section 1.2.2**). Dans le cas où l'arylation d'acides carboxyliques est possible, l'arylation d'un peptide en position C terminale ou sur une chaîne latérale de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique serait très intéressante.



**Tableau 1-2.** Arylation sur la chaîne latérale de la tyrosine



| Entrée | Composé de départ | Base           | Rendement brut (%) <sup>a</sup> |
|--------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| 1      | <b>75a</b>        | <i>t</i> BuOK  | 0                               |
| 2      | <b>75b</b>        | <i>t</i> BuOK  | 0                               |
| 3      | <b>75c</b>        | <i>t</i> BuOK  | 39 ± 20                         |
| 4      | <b>75a</b>        | NaH            | 49                              |
| 5      | <b>75b</b>        | NaH            | 0                               |
| 6      | <b>75c</b>        | NaH            | 54 ± 13                         |
| 7      | <b>75a</b>        | <i>t</i> BuONa | 25                              |
| 8      | <b>75c</b>        | <i>t</i> BuONa | 62                              |

a) Les rendements sont des rapports massiques du produit brut

La sélection du groupement protecteur sur la fonction *N*-terminale de la tyrosine influence les réactions d'arylation. Lorsque l'amine est protégée par un groupement acétyle (**Tableau 1-2**, entrées 3,6,8), l'arylation se fait bien, ce qui est particulièrement intéressant, puisque la présence d'un groupement amide ne semble pas influencer la réaction. D'un autre côté, la présence d'un groupement Boc comme groupement protecteur de l'amine augmente le caractère lipophile de la molécule, qui devient très peu soluble dans le THF (**Tableau 1-2**, entrées 2,5). Cette faible solubilité est trop importante pour permettre la réaction d'arylation. Afin d'augmenter la solubilité du composé **75b**, un co-solvant comme le DMF a été utilisé, malheureusement, aucune arylation n'a été observée. La dernière variante de la tyrosine évaluée est avec l'absence de groupements protecteurs sur l'amine et un rendement brut de 49% a été observé (**Tableau 1-2**, entrées 1,4,7). Malheureusement, le produit n'a jamais été isolé, puisque le composé ainsi formé ne peut pas être élué sur silice due à sa décomposition. De plus, une diminution apparente du rendement est observée, ce qui nous permet de déduire que la présence d'un groupement protecteur au niveau de l'amine primaire est nécessaire afin d'obtenir des rendements convenables lors

de cette réaction d'arylation et c'est pourquoi tous les tests suivants sur des acides aminés auront comme groupement protecteur un acétyle sur l'amine.

Un problème de reproductibilité avec le *t*BuOK a été observé. Ce problème est dû au fait que la solution utilisée pour les différents tests était une solution commerciale déjà utilisée et une diminution importante de la concentration de *t*BuOK avait été observée. À des fins de simplification pour les méthodes expérimentales, il a été opté que des bases comme le NaH et le *t*BuONa étaient idéales comme elles étaient disponibles sous forme solide au laboratoire.

Bien que l'arylation du phénol de la tyrosine soit possible et se fait avec des rendements acceptables, la purification des produits d'arylation semble problématique. Différentes méthodes de purification ont été explorées, soit la purification par chromatographie éclair sur gel de silice, la recristallisation et la purification par HPLC semi-prep sur C-18, et aucune n'a permis d'obtenir le composé avec une pureté optimale. Lors des différents tests de purification par chromatographie, la perte du composé était observée. Les composés **76a** et **76c** présentent de faibles stabilités et l'hydrolyse du groupement trifluoroborate est observé dans certains cas comme lorsque des extractions liquide-liquide étaient effectuées où lorsque les produits étaient purifiés par chromatographie sur gel de silice. De ce fait, la conversion du groupement trifluoroborate en fonction plus stable a été testée afin de faciliter la purification de la tyrosine arylée. Différents dérivés de bore ont été rapportés dans la littérature, qui permettent l'interconversion entre le dérivé de bore et le groupement trifluoroborate.<sup>98</sup> Nous avons opté pour les groupements les plus simples, soit l'acide boronique et l'ester boronique (**Schéma 1-16**).

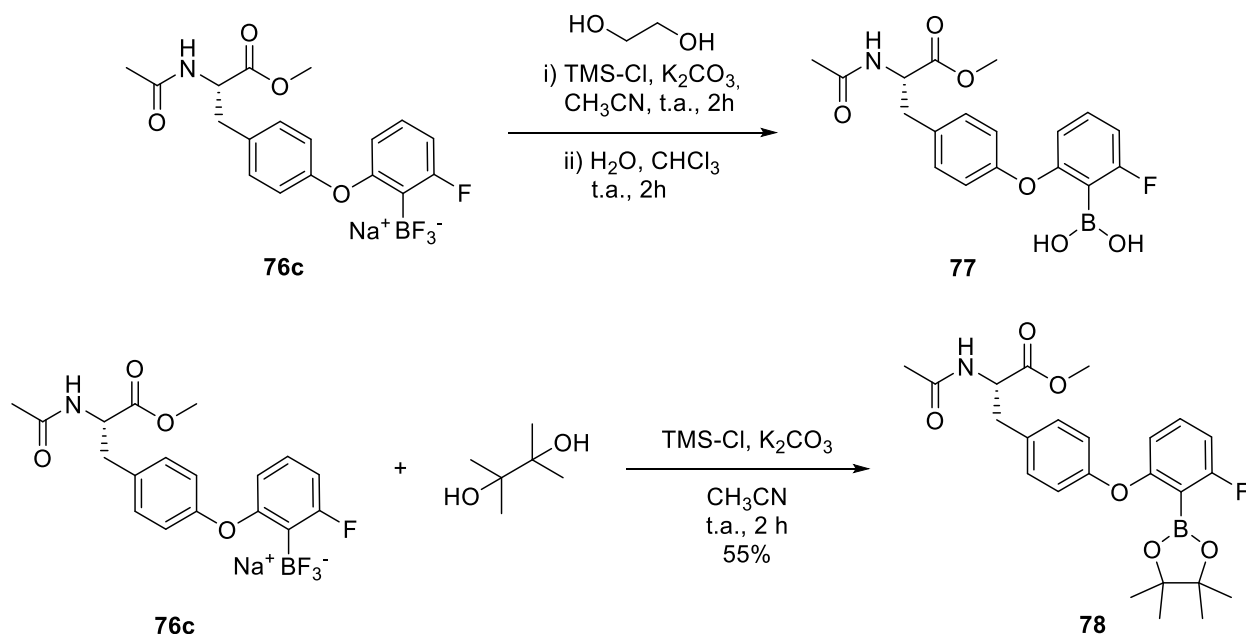


Schéma 1-16

Dans le cas de la conversion en acide boronique, l'isolation du composé pur n'a pas été obtenue après purification par chromatographie flash sur gel de silice. Ce dernier est moins intéressant que sont analogue ester boronique **78**, puisque les acides boroniques sont connus pour permettre la formation de trimère (boroxine) par déshydratation<sup>99</sup>. L'ester boronique choisi est à base de pinacol. Le pinacol a été choisi parce qu'il permet d'éviter la formation d'oligomères, mais aussi parce qu'il a une résistance acceptable à l'hydrolyse sans empêcher la formation du groupement trifluoroborate dans les conditions sélectionnées<sup>99</sup>. L'ester boronique **78** a été isolé avec un rendement de 55%. Malgré le fait que la purification par chromatographie sur gel de silice permet d'obtenir une pureté acceptable de l'ester boronique, lorsqu'on régénère le groupement trifluoroborate, aucune augmentation de pureté n'est observée par rapport aux réactions sans la purification à l'aide des dérivés de bore (Schéma 1-17). Bien que le composé **76c** ne soit pas pure suite à la fluoration de l'ester boronique **78**, le trifluoroborate **76c** a été obtenu en rendement quantitatif. En raison du fait que le composé **76c** n'a pas été obtenu avec une pureté supérieure malgré les différentes méthodes utilisées, le composé **76c** a été évalué en condition d'échange isotopique malgré le fait qu'il n'est pas une pureté optimale (Section 1.2.4).

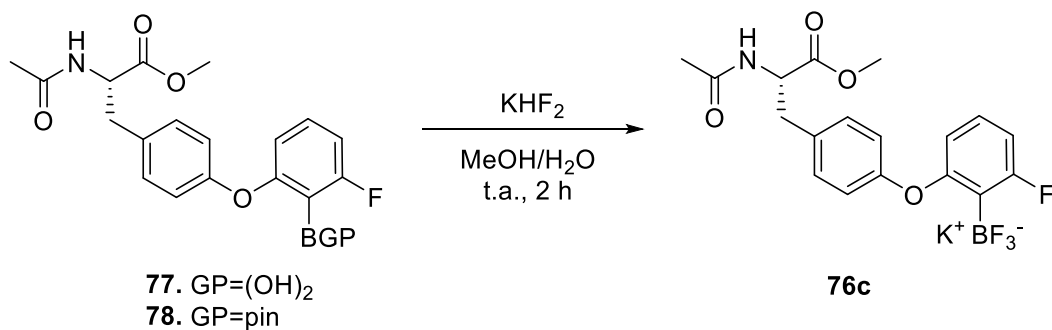


Schéma 1-17

### 1.2.2 La cystéine et la glycine

Les autres nucléophiles présents chez les acides aminés ont été testés aussi dans les conditions d'arylation (**Schéma 1-18**). Les conditions de réaction initiales testées pour la cystéine et la glycine sont les mêmes que celles utilisées pour la tyrosine contrairement à la méthionine où les conditions ont été modifiées puisque le thioéther ne peut pas être activé par une base afin d'effectuer l'arylation.

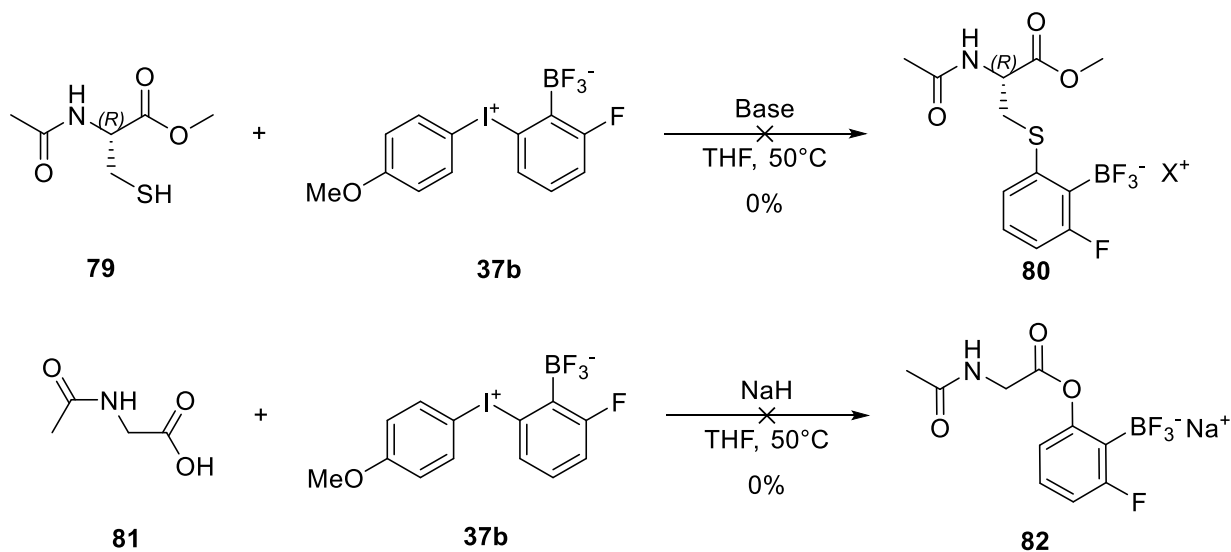


Schéma 1-18

Dans le cas de la cystéine, aucune arylation n'a été observée malgré l'utilisation de différentes bases comme le tBuOK, tBuONa, NaH<sup>100</sup> et le TMG<sup>101</sup> (**Schéma 1-18**). Les thiols ont un pK<sub>a</sub> similaire aux phénols, soit d'environ 9-10, alors il peut être considéré que la base est suffisamment forte pour effectuer une déprotonation du thiol. De ce fait, la formation du thiolate était complète, mais la complexation de

ce dernier sur l'iode est probablement la raison pour laquelle l'arylation de thiol n'est pas observée. De plus, la formation d'un pont disulfure est observée dans les conditions d'arylation, toutefois, la conversion en ce dernier n'est pas complète dans toutes les conditions testées. La dégradation du zwitterion iodonium **37b** est observée dans certaines conditions, ce qui est aussi un facteur limitant pour l'arylation de la cystéine.

Dans le cas de la glycine, une dégradation complète du zwitterion iodonium a été observée, tandis que la glycine ne présente aucune altération. Un second test d'arylation de la glycine a été effectué, mais en présence d'anthracène afin de piéger les benzyne **44a** dans le cas où la dégradation du zwitterion iodonium en génère. L'anthracène **83** présente un diène permettant facilement la réaction de Diels-Alder avec un benzyne, ce qui nous permet d'observer sa formation (Schéma 1-19).<sup>102</sup> Aucun triptique **84** n'a été formé au cours de la réaction, ce qui indique que la formation de benzyne n'est pas le mécanisme de dégradation du zwitterion iodonium dans ce contexte. L'arylation d'acide carboxylique n'a pas été explorée plus en détails dans le cadre de ce projet et la protection de la fonction acide a été considérée nécessaire pour donner suite à ces résultats.

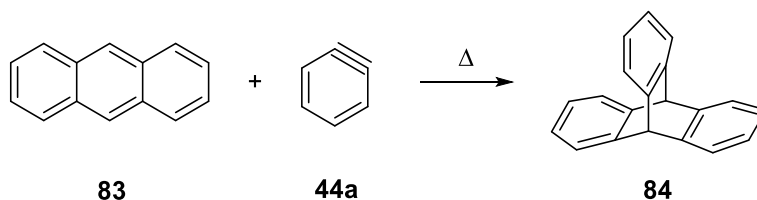


Schéma 1-19

### 1.2.3 La méthionine

La méthionine **73** est un acide aminé comportant un thioéther sur sa chaîne latérale. Ce thioéther est une fonction nucléophile qui, contrairement aux autres nucléophiles étudiés, ne peut pas être activée par une base, car il y a absence de proton acide sur le soufre. Du fait que l'activation ne peut pas être effectuée dans les conditions précédemment utilisées, il a fallu évaluer de nouvelles conditions d'arylation.

Krief et *al.* ont rapporté des conditions afin d'effectuer l'arylation à partir de sels de diaryliodonium et de thioéther. Contrairement à l'activation du nucléophile, Krief et ses collègues ont plutôt opté pour effectuer l'activation d'un sel de diaryliodonium à l'aide d'une espèce de cuivre (Schéma 1-20).<sup>100</sup>

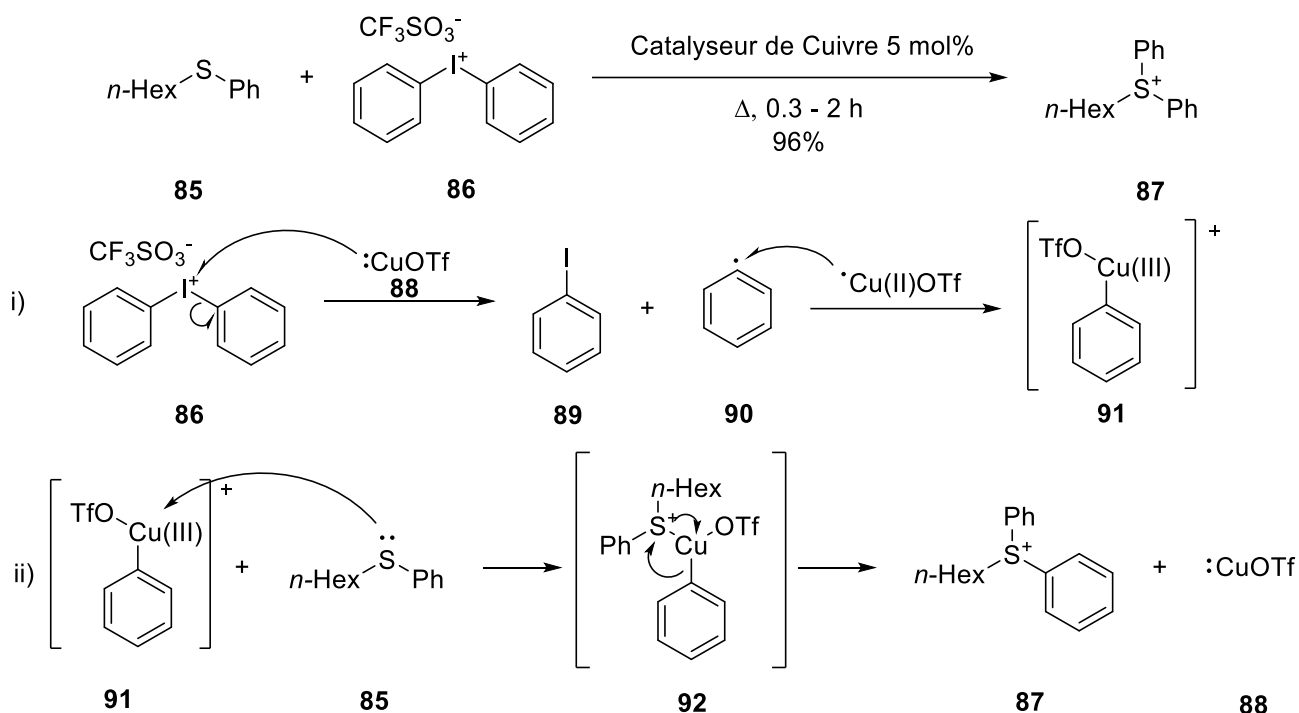
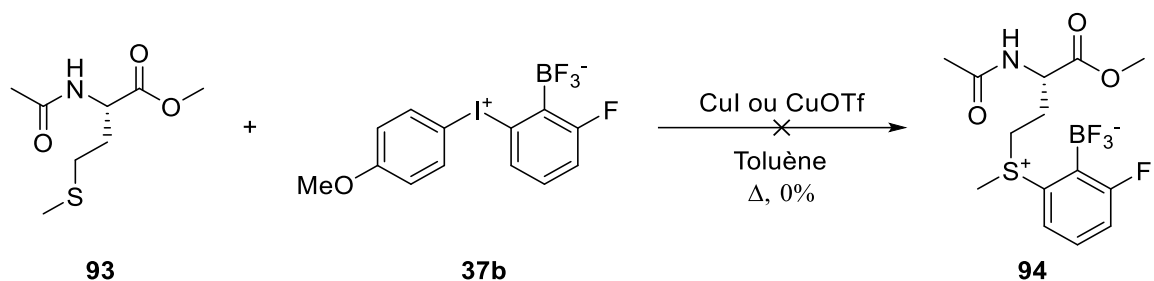


Schéma 1-20

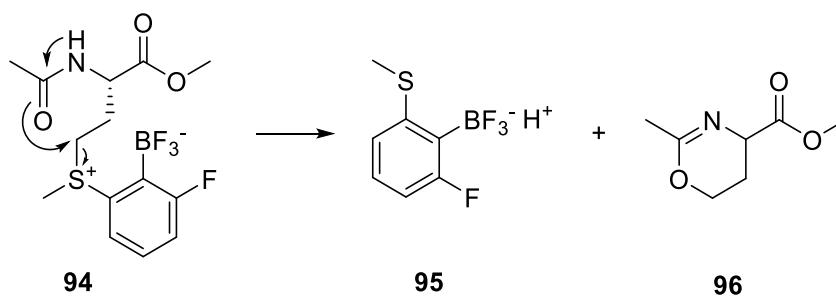
Le mécanisme accepté dans la littérature pour l'activation de sels de diaryliodonium à l'aide du cuivre (I)<sup>30</sup> commence par un transfert monoélectronique du cuivre vers la liaison  $\sigma^*$  de l'iode et d'un aryle. Par la suite, le cuivre peut effectuer une insertion C-I afin de générer un intermédiaire de cuivre (III) **90** et l'iodobenzène **89**. Le thioéther peut se complexer au cuivre afin de pouvoir effectuer une élimination réductrice sur le cuivre afin de générer le sulfonium **87**.

La méthionine a alors été soumise aux conditions d'arylation de Krief et ses collègues. Aucune arylation n'a été observée et cela est dû au fait d'une dégradation complète du substrat (Équation 1-6). Malgré la diminution de la température et l'utilisation de différentes espèces de cuivre, aucune arylation n'a été observée. Comme il n'y avait aucune arylation et que la méthionine ne résistait pas aux conditions, nous avons abandonné cet acide aminé dans le cadre de l'arylation.



[1-6]

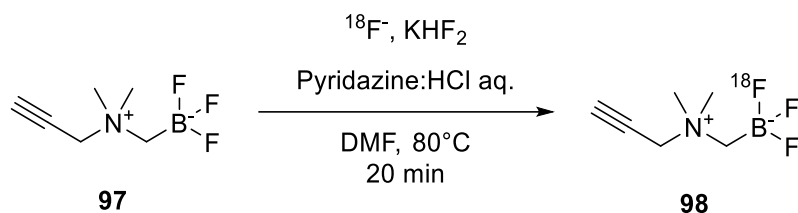
Aucune étude pour évaluer les processus de dégradation n'a été effectuée, en revanche, nous avons émis comme hypothèse qu'un intermédiaire de la réaction où il y aurait la présence du groupement sulfonium pourrait permettre une attaque nucléophile sur le CH<sub>2</sub> en alpha du sulfonium. L'unité sulfonium servirait alors de groupement partant permettant ainsi la formation d'un thioéther. Étant donné que la méthionine possède un groupement amide, on suppose que l'amide serait suffisamment nucléophile pour la réaction de type S<sub>N</sub>2 afin de générer la molécule **96** (**Schéma 1-21**) par la *O*-alkylation. Les nucléophiles sont couramment utilisés afin de transformer des sulfonium en thioéthers.<sup>103,104</sup> Généralement, c'est la position la moins encombrée qui permet un contrôle de régiosélectivité. En revanche, dans le cas présent, ce serait l'attaque intramoléculaire, menant à la formation d'un cycle à 6, qui agirait comme force motrice. Bien que la synthèse de ce type de composés serait intéressante, nous n'avons pas exploré plus en détails cette réaction, car cela sort du contexte de synthèse de radiotraceur exploitant les échanges isotopiques. La méthionine ne correspond donc pas à un substrat intéressant pour l'arylation à l'aide du zwitterion iodonium **37b**.



**Schéma 1-21**

#### 1.2.4 Échange isotopique

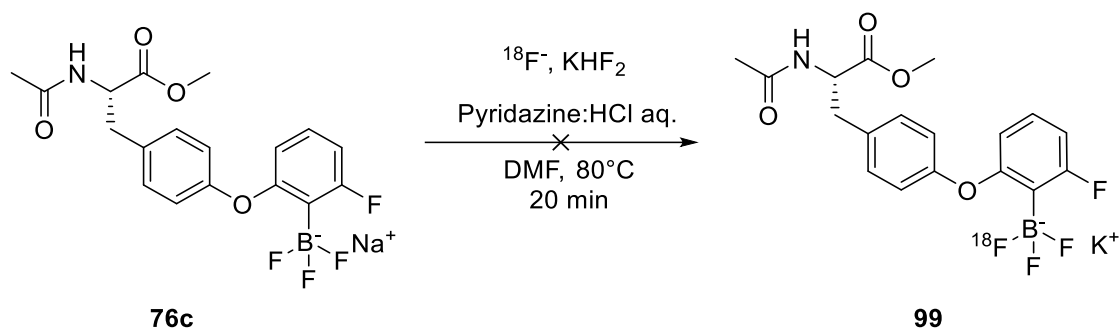
Lors des essais d'arylation seulement le composé **76c** a été isolé avec une pureté acceptable, donc ce composé arylé a permis d'évaluer si le marquage au  $^{18}\text{F}$  par la méthode d'échange isotopique est possible. Des conditions d'échange isotopique sur un groupement trifluoroborate avec un composé peptidique ont été rapportées par Liu et *al.* montrant des rendements de marquage élevé<sup>64</sup> et ces conditions nous ont servi comme point de départ pour le marquage de  $^{18}\text{F}$ . Toutefois, nous avons plutôt opté pour l'utilisation des conditions développées par Nunes et co-auteurs publiées peu après le début de ce projet.<sup>105</sup> Ces conditions présentaient de bons rendements de marquage lorsqu'elles ont été utilisées lors de marquage de composés simples, et c'est pourquoi elles ont été sélectionnées (**Schéma 1-22**). Un essai contrôle avec le composé modèle **97** a été effectué afin de confirmer que les conditions soient reproductibles.



**Schéma 1-22**

Étant donné que les résultats d'échange isotopique étaient préliminaires, seulement le ratio d'échange isotopique ( $[\text{F}^{18}\text{RBF}_3]/[\text{F}^{18}]$ ) a été évalué. Comme contrôle, nous avons effectué une réaction d'échange isotopique sur un composé rapporté en littérature par le groupe de Perrin. Un ratio d'échange isotopique de 4,78 a été obtenu. À des fins de radioprotection, nous avons utilisé des quantités d'activité plus faibles, soit  $<1$  GBq contrairement aux valeurs rapportées par Nunes et co-auteurs où ils ont isolé une activité molaire de  $24,5 \pm 5,2$  GBq/ $\mu\text{mol}$ . Ce résultat montre alors que les conditions d'échange isotopique sont robustes et reproductibles, alors les tests d'échange sur le composé **76c** ont été effectués (**Schéma 1-23**).





**Schéma 1-23**

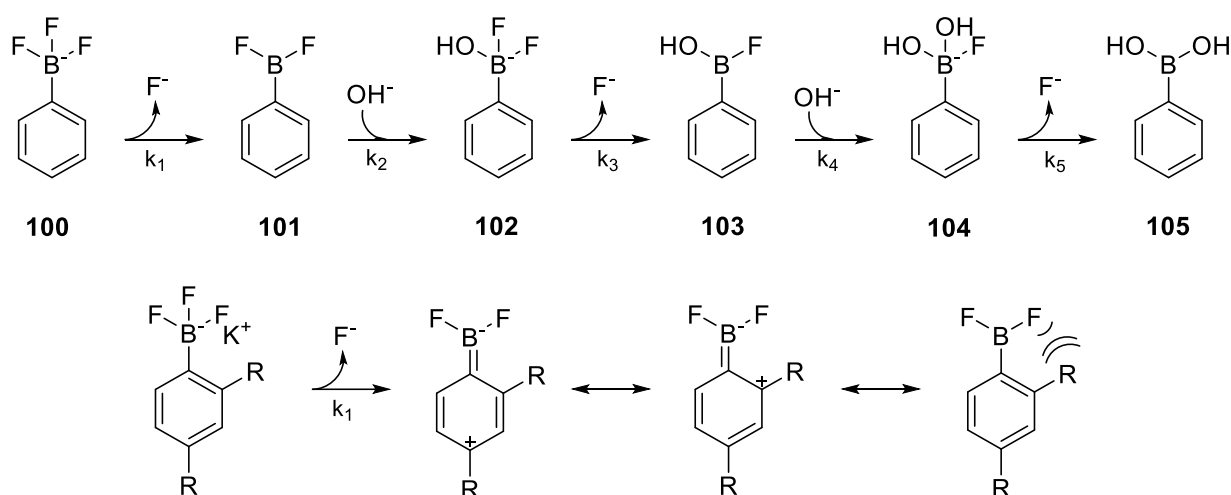
Malheureusement, aucun échange isotopique n'a été observé sur le composé **76c** en utilisant les conditions optimisées pour les zwitterions trifluoroborate d'ammonium. Les échanges isotopiques ont été suivis par CCM et seulement du  $^{18}\text{F}^-$  est observé. Le composé **76c** peut être élué sur CCM à base de silice, bien qu'il y ait toujours des traces du composé hydrolysé. De ce fait, le composé a été élué sur une CCM à base de C-18 et encore une fois aucune trace du composé radiomarqué n'a été observée. Étant donné que le composé radiomarqué n'est pas présent, le groupement trifluoroborate ne semble pas tolérer les conditions d'échange. Le trifluoroborate est un groupement fonctionnel pouvant être facilement hydrolysable et comme les conditions d'échange se font dans un milieu aqueux à 80°C la génération de l'acide boronique est favorisée. Une plus faible température lors du marquage par échange isotopique permettrait alors une diminution d'hydrolyse du groupement trifluoroborate. Malheureusement, aucun marquage au  $^{18}\text{F}$  n'était observé lorsque le marquage était effectué à 25°C, 40°C ou 60°C.

Suite aux résultats négatifs d'échange isotopique, le composé **76c** a été abandonné. Afin de corriger les problèmes d'hydrolyse du groupement trifluoroborate, nous avons choisi de diminuer la richesse électronique de l'aryle portant le bore afin de diminuer la vitesse d'hydrolyse. Le choix de ce changement de caractère électronique s'explique par une diminution de la  $\pi$  donation de l'aryle vers l'anti-liante d'une liaison B-F. Cette donation favorise le départ d'un premier fluor, ce qui permet l'hydrolyse du groupement trifluoroborate.<sup>97</sup>

Plusieurs familles de groupements peuvent diminuer la densité électronique d'un aryle. Pour ce faire, nous avons opté pour la formation d'espèces zwitterioniques. Cela nous permettrait alors d'avoir une molécule neutre et un aryle pauvre. L'intérêt d'avoir une molécule neutre est que lorsqu'il y aura dissociation du premier fluor, la molécule d'intérêt perdra son caractère zwitterionique et deviendra alors

chargée positivement. De ce fait, le groupement trifluoroborate devrait être stabilisé par les interactions électrostatiques avec le cation interne.

Comme on peut voir au **schéma 1-24**, ce n'est pas seulement un facteur électronique qui influence l'hydrolyse des aryltrifluoroborates, mais aussi le facteur stérique peut y jouer un rôle. Ce facteur stérique est important une fois le premier fluor dissocié, puisque l'aryle peut effectuer de la  $\pi$ -donation dans l'orbital p vide du bore afin d'obtenir un difluoroborate **101** qui se retrouve dans le plan de l'aryle et par le fait même génère une tension stérique avec les groupements en *ortho*. Il est alors possible de diminuer la vitesse d'hydrolyse à l'aide de gros groupements situés en *ortho* du groupement trifluoroborate.



**Schéma 1-24**

En bref, l'utilisation de composés phénoliques dans le cadre de l'arylation à l'aide du zwitterion iodonium est très efficace comparativement aux autres nucléophiles. En revanche du fait que l'éther formé permet d'enrichir l'aryle portant le groupement trifluoroborate par résonance, l'hydrolyse de ce dernier est alors facilitée. La réaction d'échange isotopique n'est alors pas observée pour ces composés, puisque la réaction d'hydrolyse se fait rapidement en présence d'eau. Les composés phénoliques sont alors non pertinents dans le cadre de nucléophile lorsque le zwitterion iodonium **37b** est utilisé pour la synthèse d'un radiotraceur. Afin de corriger ces problèmes, deux approches ont été proposées.

La deuxième approche consiste à exploiter ces deux facteurs où les zwitterions iodonium **37a-b** sont utilisés afin d'effectuer l'arylation de nucléophiles neutres pour générer un zwitterion où le cation et l'anion (groupement trifluoroborate) ont une relation *ortho*. La troisième approche consiste à insérer un

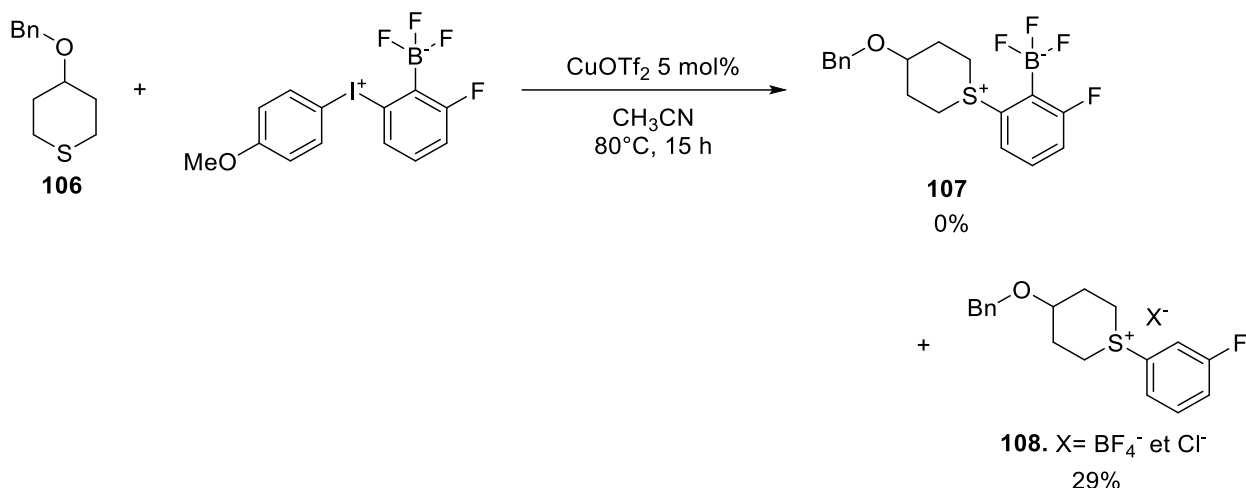
aryle zwitterionique sur un nucléophile. Pour se faire, un sel de diaryliodonium serait utilisé. Ce sel de diaryliodonium serait composé d'un groupement *p*-méthoxyphényle et d'un aryle zwitterionique. Le groupement *p*-méthoxyphényle serait le groupement « dummy », tandis que l'aryle étant zwitterionique serait l'aryle transféré comme ce serait l'aryle pauvre. (**Section 1.4**)

### **1.3 Approche #2 : développement d'aryles *o*-trifluoroborate zwitterionique comme groupement prosthétique**

Afin d'éviter les problèmes d'hydrolyse des groupements trifluoroborate, nous avons évité d'obtenir un groupement fonctionnel qui permet d'enrichir un aryle après la réaction d'arylation. Pour ce faire, nous avons opté pour l'utilisation de nucléophiles conduisant à la formation de composés zwitterioniques. Ces nucléophiles sont alors des composés neutres comme les thioéthers et les amines tertiaires.

#### 1.3.1 Les thioéthers

L'arylation des thioéthers a déjà été étudiée à l'aide du zwitterion iodonium; par contre, la réaction était limitée par la dégradation de la méthionine (**Section 1.2.3**). Afin d'éviter toute possibilité de dégradation due à un groupement fonctionnel nucléophile, nous avons effectué l'arylation d'un thioéther simple. Les mêmes conditions qu'à la **Section 1.2.3** ont été utilisées afin d'évaluer si ce sont vraiment les thioéthers de départ ou les zwitterions sulfonium finaux qui ne tolèrent pas les conditions d'arylation ou si c'est simplement la méthionine qui était problématique. Le thioéther sélectionné est alors le 4-benzyloxythiopyrane (**106**) (**Schéma 1-25**). Ce composé est choisi parce que le groupement benzyle est un groupement facile à introduire et à retirer, ce qui nous permet d'évaluer rapidement la compatibilité des thioéthers dans la réaction d'arylation avec le zwitterion iodonium.



À notre grand étonnement, l'arylation du thioéther afin d'obtenir l'arylsulfonium correspondant est possible, mais aucun groupement trifluoroborate n'était présent dans les produits de la réaction que ce soit par RMN  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$  et par HRMS. Il est à noter que le solvant a été changé dans cette étude, puisque le zwitterion iodonium est très peu soluble dans le toluène à 80°C et c'est pourquoi l'acétonitrile a été utilisé comme solvant. La perte du groupement trifluoroborate soulève plusieurs questionnements à savoir comment interagit le cuivre dans ce système. Est-ce la génération d'un intermédiaire aryne ou est-ce que le cuivre permet une transmétallation avec le groupement trifluoroborate comme observé dans les conditions de couplage de Chan-Lam.<sup>106</sup> En raison de la perte du groupement trifluoroborate, l'arylation de composés à l'aide de catalyseurs de cuivre a été abandonnée et c'est pourquoi les différents mécanismes de dégradation n'ont pas été étudiés.

### 1.3.2 Les amines tertiaires

Les amines sont des groupements fonctionnels présentant une nucléophilie intéressante pour la synthèse organique. Ces composés ont alors été étudiés à des fins d'arylation à l'aide du zwitterion iodonium **37a-b**. Ces travaux ont été effectués dans notre laboratoire par les stagiaires Audrey Picard et Raphaël Robidas (**Figure 1-16**).<sup>107</sup>

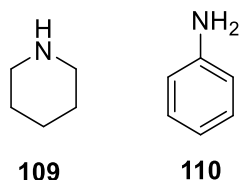


Figure 1-16. Amines testées en conditions d'arylation

Aucune arylation n'a été observée pour la pipéridine et l'aniline lors de ces études (**Figure 1-16**). En raison de ces résultats, les amines n'avaient pas été considérées comme des nucléophiles compatibles avec le zwitterion iodonium afin d'effectuer l'arylation. Toutefois, Bugaenko et *al.* ont démontré l'arylation d'une amine tertiaire, soit le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) à l'aide du triflate de diphenyliodonium.<sup>108</sup> L'arylation de l'amine permet alors d'obtenir un sel d'ammonium quaternaire. Suite à ces résultats, Raphaël Robidas a reproduit les conditions de Bugaenko et *al.* en changeant le triflate de diphenyliodonium par le zwitterion iodonium **37a**. Il a réussi obtenir le produit d'arylation **112** après 5 jours (**Schéma 1-26**). Le zwitterion iodonium **37a** est, semble-t-il, moins réactif que le triflate de diphenyliodonium et alors des temps de réaction plus longs sont nécessaires, mais aussi un deuxième équivalent de DABCO a été ajouté afin de permettre la conversion complète du zwitterion iodonium **37a**. Toutefois, un produit de dimérisation était observé tout comme Bugaenko et *al.* ont observé lorsqu'il y avait un excès de DABCO.<sup>109</sup>

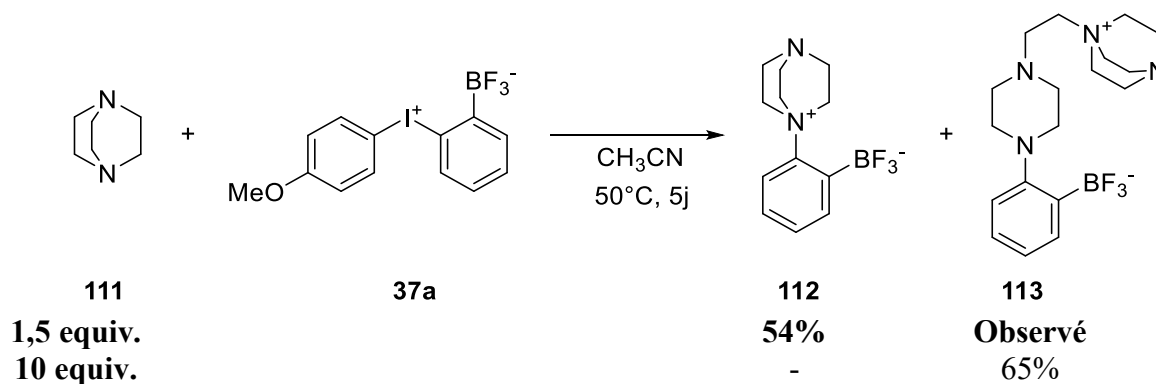
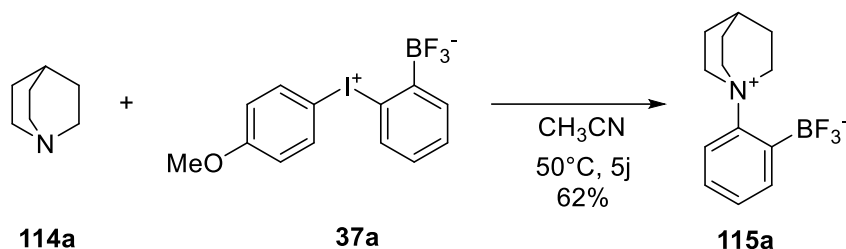


Schéma 1-26

Pour donner suite à ces résultats, Raphaël Robidas a testé la quinuclidine **114** dans les mêmes conditions qu'au **schéma 1-26**. La quinuclidine est un analogue du DABCO et comme on s'y attendait, l'arylation de cette dernière se fait avec de bons rendements, soit de 62% (**Schéma 1-27**). Cependant, dans le cas de la quinuclidine, aucune dimérisation n'est observée, peu importe l'excès de quinuclidine utilisé

comparativement au DABCO. Cette absence de dimérisation apporte plusieurs facteurs intéressants comme le fait de la conservation d'une fonction ammonium en *ortho* du groupement trifluoroborate, ainsi qu'une plus grande stabilité de l'ammonium dans des conditions où il y a présence de nucléophiles comme dans le cas des échanges isotopiques.<sup>109</sup>



**Schéma 1-27**

Pour évaluer la stabilité de ces composés dans les conditions d'échange isotopique, nous avons effectué des tests d'échange à froid, c'est-à-dire que les composés **112**, **113** et **115** ont été soumis aux conditions d'échange isotopique sans utiliser de  $^{18}\text{F}$  (**Schéma 1-28**). Les composés **112** et **113** présentent une dégradation complète. Nous avons pour hypothèse que les méthylènes du cycle en alpha de l'amine quaternaire possèdent un caractère électrophile suffisamment important pour qu'un nucléophile effectue une réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  afin d'ouvrir le cycle comme observé lors des arylations du DABCO (**Schéma 1-26**). Malheureusement, aucun produit d'ouverture n'a été isolé dans ces conditions en raison que ces tests ont été effectués sur de très faible quantité de produit. D'un autre côté, le quinuclidinium trifluoroborate **115** est toujours présent dans le milieu après avoir été soumis aux conditions d'échange. De ce fait, seulement l'arylation de dérivés quinuclidine a été effectuée par la suite.

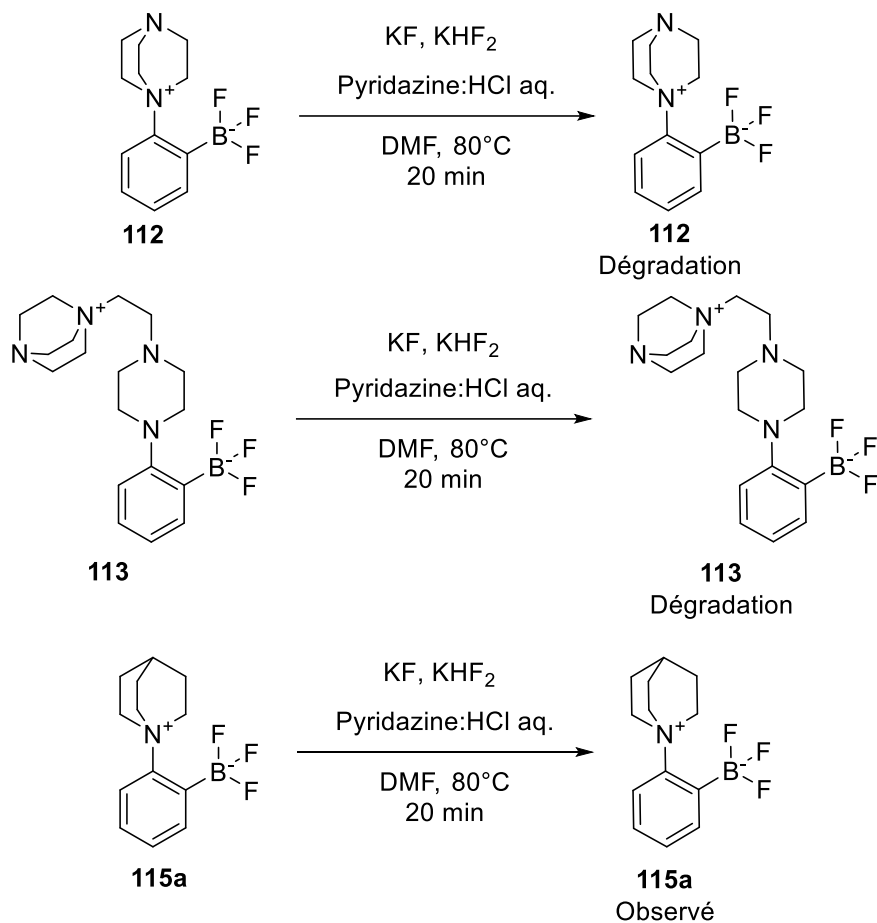
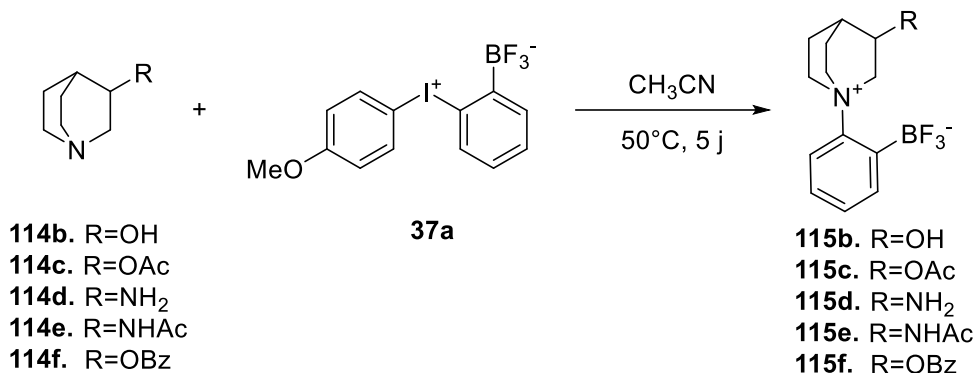


Schéma 1-28

Bien que la quinuclidine **114a** permette l'arylation, elle ne permet pas le couplage avec d'autres composés tel que les peptides. De ce fait, différents analogues de la quinuclidine contenant des groupements fonctionnalisables ont été testés en conditions d'arylation avec le zwitterion iodonium **37a** (Tableau 1-3).

**Tableau 1-3.** Arylation de différents analogues de la quinuclidine



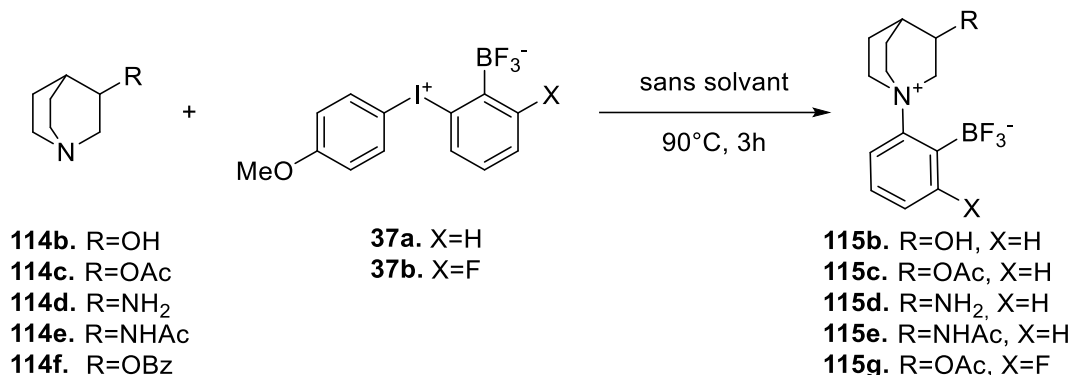
| Entrée | Produit de réaction     | Rendement (%) |
|--------|-------------------------|---------------|
| 1      | <b>115b</b>             | 64            |
| 2      | <b>115c</b>             | 53            |
| 3      | <b>115d</b>             | 0             |
| 4      | <b>115e</b>             | 0             |
| 5      | <b>115f</b>             | 0             |
| 6      | <b>115b<sup>a</sup></b> | 0             |
| 7      | <b>115c<sup>b</sup></b> | 0             |

a) Reproduction de l'entrée 1; b) Reproduction de l'entrée 2

Seulement deux composés de la quinuclidine ont permis d'effectuer l'arylation (**Tableau 1-3**, entrées 1 et 2). Ces deux composés ont alors été resoumis aux conditions d'arylation et malheureusement, aucun produit d'arylation n'était observé par la suite (**Tableau 1-3**, entrées 6 et 7). Suite à ces résultats, aucune reproductibilité pour ces conditions n'est considérée et l'arylation est alors effectuée dans des conditions plus concentrées afin de maximiser l'association de l'iodonium et de l'azote de la quinuclidine. La réaction est alors effectuée avec un minimum de solvant, voire sans solvant (**Tableau 1-4**).



**Tableau 1-4.** Arylation sans solvant des analogues de la quinuclidine



| Entrée | Produit de réaction | Rendement (%) |
|--------|---------------------|---------------|
| 1      | <b>115b</b>         | 7 ± 6         |
| 2      | <b>115c</b>         | 6 ± 10        |
| 3      | <b>115d</b>         | 0             |
| 4      | <b>115e</b>         | 19 ± 13       |
| 5      | <b>115g</b>         | 17            |

L'arylation sans solvant est possible et des rendements faibles sont observés. Ces faibles rendements s'expliquent par une augmentation de dégradation des zwitterions iodonium **37a-b**, puisque la température est élevée. La température pour la réaction sans solvant a été augmentée afin de permettre la réaction, considérant qu'en dessous de 90°C, la réaction ne se produit pas ou se produit très lentement. Encore une fois, des problèmes de reproductibilité ont été observés. Des variations importantes de rendements étaient observées.

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H des produits de départ n'a démontré aucune impureté organique dans les produits. Une purification par charbon activé a alors été effectuée pour le zwitterion iodonium **37a-b**, pour éliminer les impuretés inorganiques qui pourraient être présentes. Par la suite, une arylation du quinuclidinol **114b** dans les conditions avec solvant a été effectuée à l'aide d'un zwitterion iodonium purifié et un non purifié. Comme les résultats précédents, un rendement de 0% a été obtenu pour le composé non purifié, cependant, dans le cas où le zwitterion iodonium qui a été purifié, un rendement de 65% est obtenu. De ces résultats, la purification par charbon activé a été systématiquement effectuée sur les zwitterions iodonium **37a-b** et les arylations en solution ont été réessayées pour les quinuclidines d'intérêts (**Schéma 1-29**).

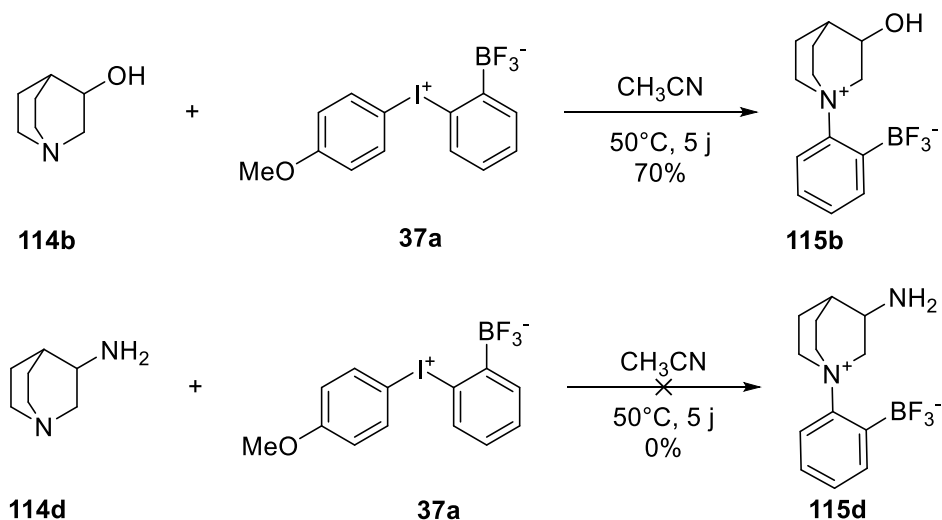


Schéma 1-29

Lorsqu'il y a présence d'une amine primaire, la réaction d'arylation n'a pas lieu. Le produit **115d** n'est obtenu que sous forme de trace et il ne semble pas y avoir d'arylation sur l'amine primaire. Cette problématique n'est pas surprenante, considérant la diminution importante d'arylation de la tyrosine **75c** où une amine primaire est présente. Toutefois, un rendement de 70% a été observé pour le quinuclidinol **114b**. De plus, le quinuclidinol arylé permet d'augmenter grandement la stabilité du groupement trifluoroborate, puisque le composé **115b** est stable face aux conditions d'élution sur gel de silice contrairement à la version tyrosine **76a-c**. Comme cette famille de composés peut être purifiée par chromatographie sur gel de silice, des puretés satisfaisantes ont été obtenues.

#### 1.3.4 Fonctionnalisation des dérivés zwitterion quinuclidinium

Le marquage isotopique fonctionne pour les composés où le groupement R est un alcool ou un ester. Ces composés peuvent alors être utilisés pour fonctionnaliser des composés d'intérêts biologiques afin de permettre le marquage isotopique de ces derniers. Le quinuclidinium trifluoroborate **115b** est utilisé afin d'introduire des groupements permettant la conjugaison rapide et efficace de peptides. Pour ce faire, nous avons choisi d'introduire des acides carboxyliques ou des alcynes pour leur efficacité et rapidité de synthèse, mais aussi parce qu'ils permettent la formation d'amide ou de 1,2,3-triazole qui sont stables en milieu biologique.

Afin d'introduire la fonction acide carboxylique, nous avons couplé un anhydride cyclique, soit l'anhydride succinique au dérivé quinuclidinol arylé **115b** (Schéma 1-30). C'est une méthode rapide et efficace qui peut être effectuée dans des conditions douces. Cette fonctionnalisation est intéressante puisqu'elle permet l'introduction du groupement désiré, soit l'acide, mais la formation d'un groupement ester n'est pas optimale. L'ester est un groupement connu pour avoir une stabilité intéressante en chimie, par contre, en milieu physiologique, la présence d'estérases diminue grandement l'intérêt pour ce groupement, puisque l'hydrolyse de ce dernier est rapide.<sup>110</sup>

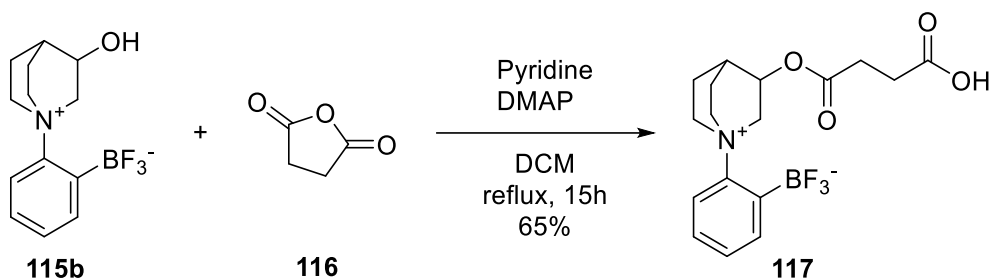


Schéma 1-30

L'anhydride succinique **116** permet une fonctionnalisation du quinuclidinium trifluoroborate **115b** avec un rendement de 65%. Le composé **117** ainsi obtenu peut facilement être conjugué à des composés peptidiques d'intérêt en imagerie. Toutefois, une conjugaison sur un composé plus simple a été effectuée afin d'évaluer la tolérance du groupement succinique en conditions de marquage. C'est pourquoi nous avons effectué en premier lieu la conjugaison avec l'ester méthylique de la glycine (Schéma 1-31).

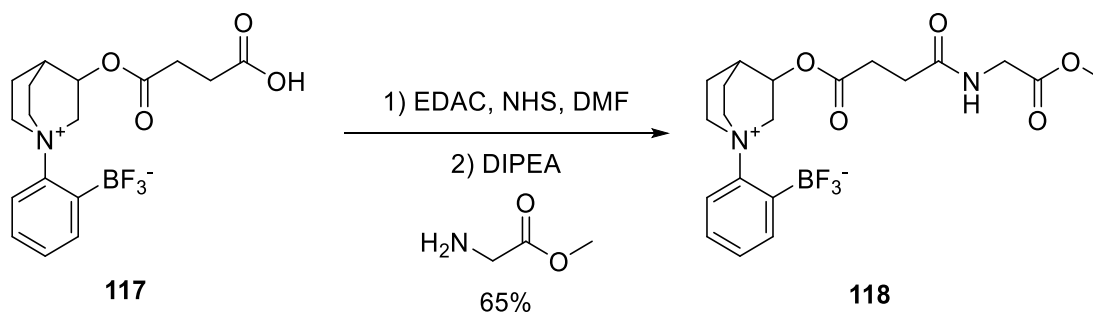
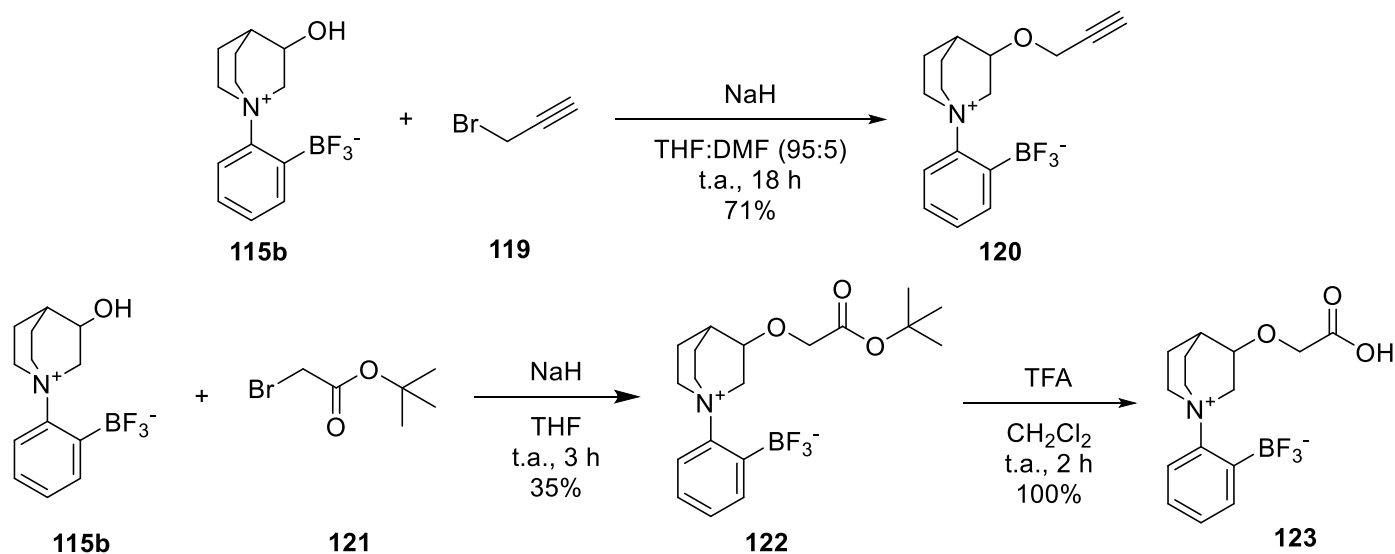


Schéma 1-31

D'un autre côté, pour éviter les problèmes potentiels d'instabilité liés aux fonctions esters, le dérivé quinuclidinol arylé a été fonctionnalisé dans les conditions d'étherification de Williamson. Ainsi, l'alcoolate formé en présence de NaH a été traité soit avec le bromure de propargyle ou le 2-bromoacétate

de *tert*-butyle (**Schéma 1-32**), pour donner respectivement le composé alcyne **120** pouvant être conjugué à un peptide à l'aide de la réaction click ou le conjugué acide **123** permettant le couplage peptidique. De plus, les deux composés bromés n'ont pas d'hydrogène en position *beta* de l'halogène, qui permettrait leur dégradation par élimination dans des conditions basiques comme celles-ci bas; c'est pourquoi ils ont été choisis.



**Schéma 1-32**

La formation du composé **120** est possible avec un rendement de 71%. Aucun produit de  $\text{S}_{\text{N}}2'$  n'est observé, soit l'allène correspondant. Dans le cas de la conjugaison du groupement acétate pour obtenir l'ester **122**, un rendement de 35% a été obtenu et la déprotection de ce dernier en milieu anhydre à l'aide de TFA a permis d'obtention de l'acide **123** avec un rendement sur deux étapes de 35%.

Le produit portant l'alcyne **120** a alors été testé dans des conditions de réaction click précédemment utilisées dans le laboratoire de la Professeure Guérin. La réaction click a été effectuée à l'aide d'un azoture dérivé de la glycine, soit l'acide 2-azidoacétique (**Schéma 1-33**). Pour simplifier la purification du composé résultant de la réaction click, l'acide 2-azidoacétique a été conjugué avec l'ester méthylique glycine.

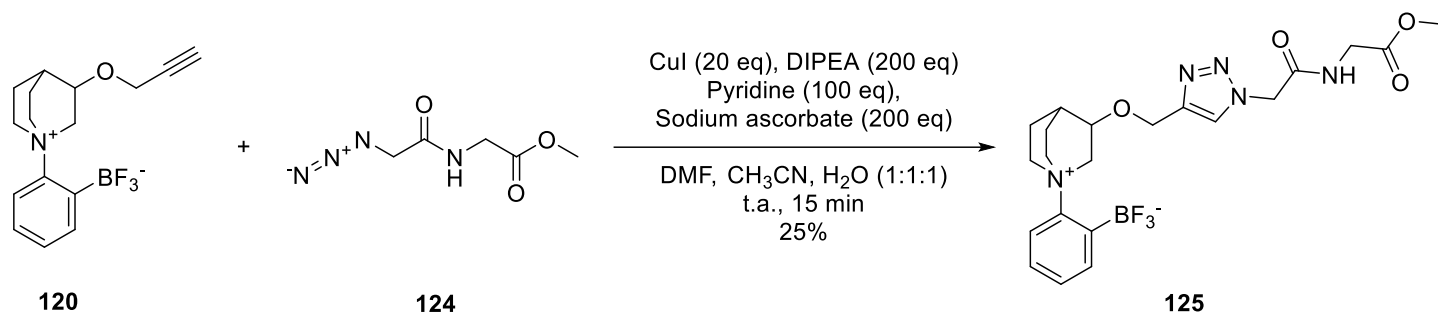


Schéma 1-33

La réaction click sur le composé **120** n'a pas permis d'obtenir un rendement élevé. Toutefois, un rendement de 25% est obtenu et aucune apparence de dégradation du groupement trifluoroborate n'a été observée. Le composé **125** a décomposé lors de son entreposage et la synthèse de ce dernier n'a pas été reproduite puisque la séparation du composé désiré est difficile et qu'une pénurie de l'azoture **124** est survenue. Au lieu de resynthétiser l'azoture **124**, le 2-azidoacétate de *tert*-butyle **126** a été utilisé pour la fonctionnalisation de l'alcyne en 1,2,3-triazole (Schéma 1-34). Ce changement a permis une économie de temps puisque la synthèse de l'azoture de diglycine **124** se fait en deux étapes tandis que le 2-azidoacétate de *tert*-butyle **126** est disponible par la substitution du bromoacétate de *tert*-butyle **121** par l'azoture de sodium. De plus, les conditions de click utilisées ont été changées, car les conditions au Schéma 1-33 nécessitaient de grands excès de réactifs.

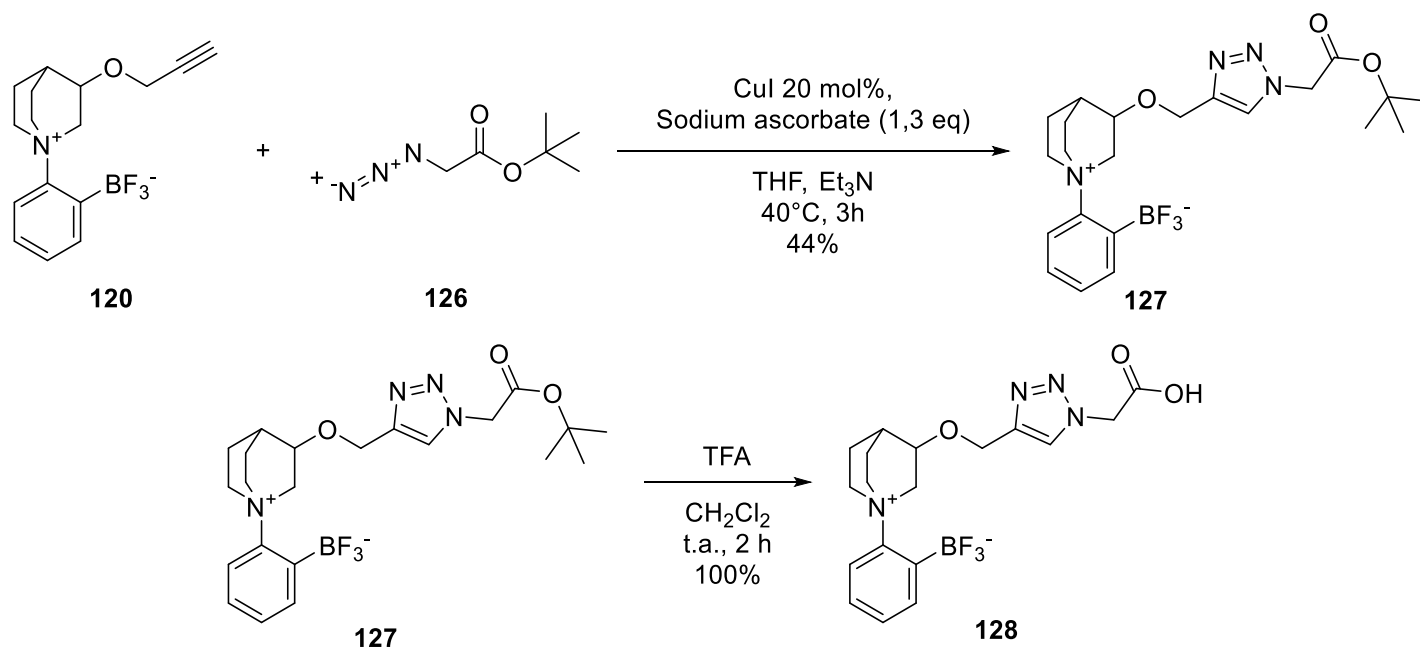


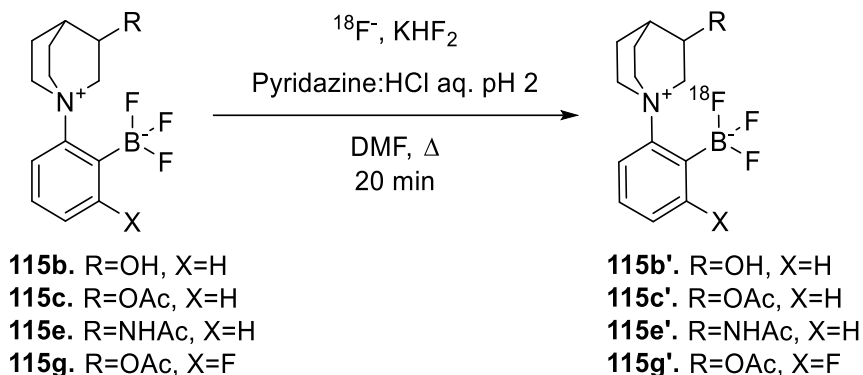
Schéma 1-34

Le 1,2,3-triazole **127** est obtenu avec un rendement de 44% et il peut alors être déprotégé dans les mêmes conditions que l'ester **122** à l'aide du TFA. Nous avons décidé d'effectuer la réaction click pour introduire la fonction acide et ainsi permettre la conjugaison avec un peptide. Nous avons opté pour l'utilisation d'un couplage peptidique pour introduire le composé **127** au lieu d'effectuer la réaction click avec un azoture sur un peptide. L'avantage d'effectuer cette voie de synthèse est principalement dû au fait que les peptides ont un coût de synthèse plus élevé que le composé **127**, ce qui fait que cette voie de synthèse est avantageuse dans le but d'une preuve de concept.

#### 1.3.5 Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium trifluoroborate

Les composés d'arylation de dérivés quinuclidine ont été évalués en conditions de marquage par échange isotopique (**Tableau 1-5**). Par l'utilisation de ce type de composé, le problème d'hydrolyse des groupements trifluoroborate (**section 1.2.4**) n'est plus observé, puisqu'une augmentation de l'encombrement stérique de ce dernier est présente, ainsi que l'absence de groupement  $\pi$ -donneur et par ce fait une diminution de l'hydrolyse est observée.

**Tableau 1-5.** Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium de départ



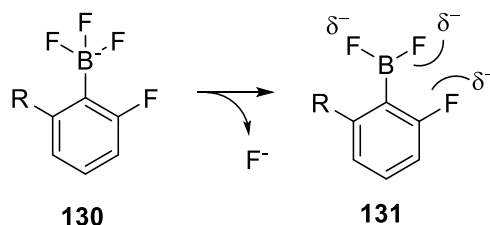
| Entrée | Composé de départ | Température (°C) | Ratio de marquage RB[ <sup>18</sup> F]F <sub>3</sub> / <sup>18</sup> F <sup>-</sup> |
|--------|-------------------|------------------|---|
| 1      | <b>115b</b>       | 80               | 1.10  |
| 2      | <b>115c</b>       | 80               | 0.81 <sup>a</sup>   |
| 3      | <b>115e</b>       | 80               | 0.12 <sup>b</sup>   |
| 4      | <b>115g</b>       | 80               | 0   |
| 5      | <b>115g</b>       | 100              | 0.07  |

a) Hydrolyse de l'ester RB<sup>18</sup>F<sub>3</sub>/<sup>18</sup>F<sup>-</sup> = 0.16 b) Dégradation du composé

Le marquage isotopique des zwitterions quinuclidinium à l'aide de la technique d'échange isotopique développée par le groupe de Perrin permet un marquage efficace lorsque les zwitterions quinuclidinium sont substitués par des groupements OH et OAc (**Tableau 1-5**, entrées 1 et 2). Toutefois, afin de bien observer le marquage des différents composés, l'ajout de méthanol est nécessaire lors du parachèvement afin d'éviter la précipitation des différents composés testés. Dans le cas de l'entrée 2, l'hydrolyse de l'ester est observée dans les conditions d'échange isotopique, toutefois la séparation des deux espèces est possible par chromatographie. Cependant, l'hydrolyse de l'ester n'est pas idéale comme il serait nécessaire de purifier le composé par HPLC au lieu d'utiliser une méthode plus rapide et simple comme la purification sur cartouche de type Sep-Pak. La présence d'une fonction amide (**Tableau 1-5**, entrée 3) semble poser des problèmes dans les conditions d'échange isotopique, puisque le composé semble se décomposer lors du marquage, ce qui explique le faible ratio de composé marqué au <sup>18</sup>F. La dégradation est observée dans les conditions à froid, soit lorsque le <sup>18</sup>F est remplacé avec du <sup>19</sup>F. La dégradation du composé peut alors être causée par la nucléophilie de l'amide ou par la présence d'un proton permettant

la formation de pont hydrogène. Les produits de dégradation n'ont pas été identifiés, car les tests sont faits sur de trop petites quantités.

L'hydrolyse du groupement trifluoroborate n'est pas observée pour les zwitterions quinuclidinium. Toutefois, il semblerait que lorsque l'hydrogène en *ortho* du groupement trifluoroborate est remplacé par un fluor, une grande diminution de l'échange est observée (**Tableau 1-5**, entrée 4). Cette diminution drastique d'échange isotopique peut être expliquée par le fait que lors de l'échange isotopique, le groupement trifluoroborate subit la perte d'un fluor, ce qui génère une espèce de  $\text{RBF}_2$ . Le groupement aryldifluoroborane est alors planaire tout en ayant une forte polarisation négative localisée aux fluors. Lorsqu'un fluor est positionné en *ortho* du groupement difluoroborate une forte répulsion électrostatique est alors présente entre les 2 fluors se trouvant à proximité. (**Schéma 1-35**) Cette répulsion a pour effet d'augmenter la barrière d'activation pour permettre l'échange isotopique comparativement au cas où c'est un hydrogène qui est à la position en *ortho*. Il est à noter que lorsque la température de l'échange isotopique est augmentée à  $100^\circ\text{C}$ , des traces du composé marqué au  $^{18}\text{F}$  sont observées (**Tableau 1-5**, entrée 5).



**Schéma 1-35**

Par la suite, les composés fonctionnalisés ont été testés en conditions d'échange isotopique (**Tableau 1-6**). Ces tests préliminaires ont permis alors d'évaluer si l'utilisation de ces modes de conjugaison est compatible avec les conditions d'échange.



**Tableau 1-6.** Échange isotopique des zwitterions quinuclidinium fonctionnalisés

$^{18}\text{F}^-$ ,  $\text{KHF}_2$   
Pyridazine:HCl aq. pH 2  
DMF, 80°C  
20 min

| 115b, 118, 120, 127 |    | 115b', 118', 120', 127' |   |
|---------------------|----|-------------------------|---|
| Entrée              | R  | Composés de départ      | Ratio de marquage<br>$\text{RB}[^{18}\text{F}]\text{F}_3/^{18}\text{F}^-$ |
| 1                   | OH | <b>115b</b>             | 1.10  |
| 2                   |    | <b>118</b>              | 0.71  |
| 3                   |    | <b>120</b>              | 0.83  |
| 4                   |    | <b>127</b>              | 0.64  |

Aucune hydrolyse de la fonction ester n'est observée dans les conditions d'échange isotopique (**Tableau 1-6**, entrée 2), ce qui semble prometteur comparativement au composé portant un acétate (**Tableau 1-5**, entrée 2). De plus, le composé **118** nous confirme aussi qu'une fonction amide plus éloignée du groupement trifluoroborate que dans le cas du 3-acétamidoquinuclidinium **115e** (**Tableau 1-5**, entrée 3) permet d'éviter la décomposition du groupement trifluoroborate en conditions d'échange isotopique. L'augmentation de la stabilité du groupement trifluoroborate lorsque les amides sont éloignés nous indique que la conjugaison avec des composés peptidiques semble possible pour étudier leur marquage.

Dans le cas du composé portant l'alcyne, un bon ratio d'échange est obtenu (**Tableau 1-6**, entrée 3). Il semble y avoir une légère diminution d'échange par rapport à la version portant l'alcool. Cette diminution peut être causée par la perte du pont hydrogène possible entre un des fluors et le proton de l'hydroxyle, ce qui aurait pour effet de diminuer la réactivité des fluors.

Lorsque l'échange isotopique est effectué avec le composé portant le 1,2,3-triazole **127** (Tableau 1-6, entrée 4), une diminution du ratio d'échange est observée comparativement au quinuclidinium trifluoroborate **120**. Cette diminution, bien qu'elle ne soit pas majeure, porte à croire que pour avoir un rendement de marquage optimal il serait préférable d'effectuer la réaction click avec un peptide après l'échange isotopique. Pour ce faire, il est nécessaire d'avoir des conditions de réaction click rapide, soit en moins de 30 minutes avec un bon rendement afin d'éviter la perte d'activité spécifique à la suite de l'échange isotopique. Cette voie de synthèse, bien qu'intéressante, n'a pas été explorée en raison du fait qu'une optimisation de la réaction de click serait nécessaire et que nous trouvions que l'évaluation de la stabilité des composés une fois marqués au  $^{18}\text{F}$  soit prioritaire.

En conclusion, cette approche est très intéressante, puisqu'elle permet d'obtenir les composés d'arylation avec de bons rendements, mais aussi parce qu'elle permet d'éviter les problèmes d'hydrolyse du groupement trifluoroborate dans les conditions d'échange isotopique tel qu'observé lors de l'approche #1. De ce fait, il est alors possible de marquer les composés avec le  $^{18}\text{F}$ . Cette approche permettrait alors d'évaluer si c'est une méthode efficace pour la synthèse de radiotraceur peptidique d'intérêt biologique. Pour ce faire, les composés de cette approche sont de bons candidats pour la conjugaison avec des traceurs connus afin d'évaluer si ces composés sont de bons groupements pour l'imagerie médicale au  $^{18}\text{F}$ .

#### **1.4 Approche #3 : développement de groupement zwitterionique pyridinium trifluoroborate pour la synthèse de groupements prosthétiques**

La synthèse de composés zwitterioniques à l'aide de la quinuclidine est efficace, ainsi que l'échange isotopique sur les composés correspondants. Comme approche complémentaire, nous avons voulu étudier l'introduction d'un aryle zwitterionique portant un groupement trifluoroborate sur un nucléophile (Schéma I-13). De ce fait, il serait possible d'augmenter la stabilité du groupement trifluoroborate en condition d'échange isotopique. Pour ce faire, l'utilisation d'un sel de diaryliodonium possédant une unité aryle zwitterionique (**63**) serait nécessaire (Figure 1-17).

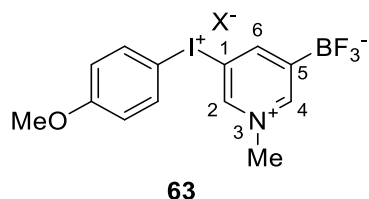
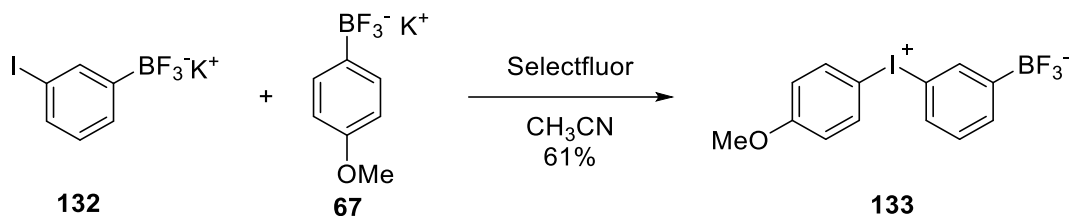


Figure 1-17. Sel de diaryliodonium pyridinium trifluoroborate

Le choix d'un groupement trifluoroborate en position *meta* de l'iodonium a été fait afin d'éviter les problèmes de synthèse lors de l'introduction du bore sur la pyridine. Il y a une absence complète d'exemple où un groupement trifluoroborate est en position *ortho* d'un halogène autre qu'un fluor sur une pyridine dans la littérature. Par contre, plusieurs exemples montrent ces deux groupements en positions *meta* ou *para* l'un de l'autre.<sup>111,112</sup> De ce fait, nous avons opté pour synthétiser un composé où un groupement trifluoroborate serait présent en position 5 et l'azote de la pyridine en position 3 comme point de départ dans cette méthode.

Pour commencer, un premier test de synthèse d'un zwitterion iodonium 1,3-disubstitué **133** a été effectué (**Schéma 1-36**). Cela permettait alors d'évaluer si la synthèse de ce type de composé est possible, mais surtout afin de savoir si l'arylation des différents nucléophiles était possible.



**Schéma 1-36**

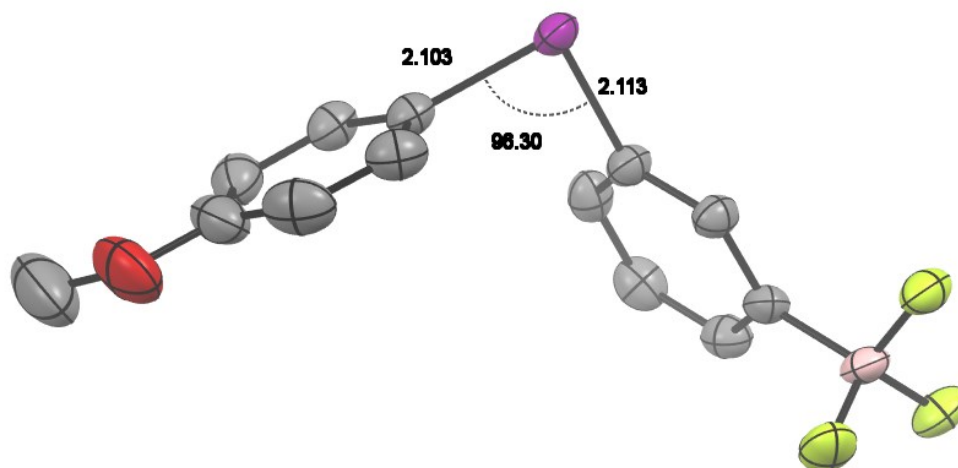
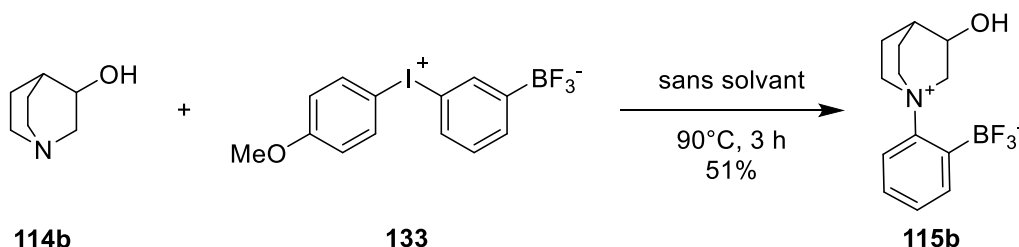


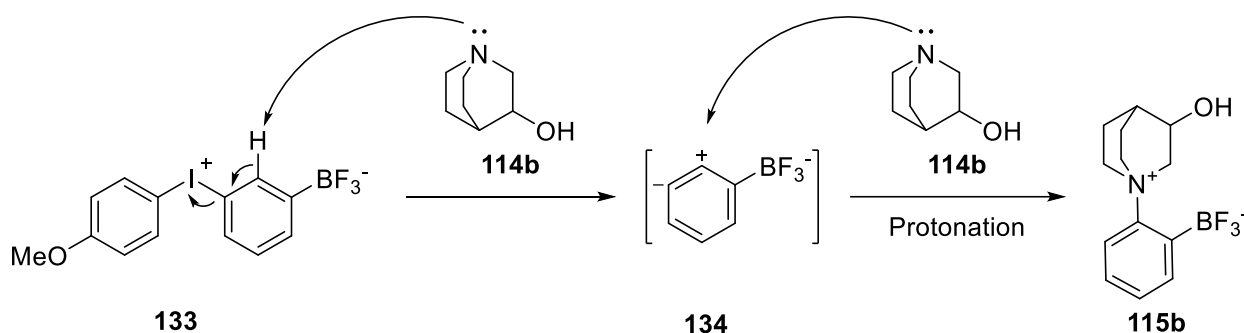
Figure 1-18. Structure par rayon X de **133**

Le zwitterion iodonium 1,3-disubstitué **133** a pu être obtenu dans un rendement de 61%. Comme il est observé sur la structure par rayon X du composé **133** (**Figure 1-18**), un angle de  $96^\circ$  est présent entre les deux aryles. Cet angle est commun pour les diaryliodonium (**Section I.1.1.3**). Le zwitterion iodonium 1,3-disubstitué **133** est, contrairement à son homologue *ortho*, quasi insoluble dans la majorité des solvants organiques. Cette propriété peut être expliquée par le fait que le groupement trifluoroborate est plus éloigné de l'iode(III), ce qui génère un moment dipolaire important qui a pour effet de diminuer la solubilité du composé **133** dans la majorité des solvants.<sup>113</sup> Ainsi, l'arylation n'a jamais été observée dans les conditions classiques d'arylation de la tyrosine ou de la quinuclidine. Un test d'arylation a été effectué dans les conditions sans solvant (**Schéma 1-37**) et à notre grande surprise, le composé d'arylation **115b** est obtenu, arylé en position *ortho* du groupement trifluoroborate.



**Schéma 1-37**

La réaction d'arylation sans solvant à l'aide du zwitterion iodonium 1,3-disubstitué se fait à des températures élevées. Cette augmentation de température permettrait alors de décomposer le zwitterion iodonium en aryne. (**Schéma 1-38**) L'aryne **134** possède alors une position très électrophile qui se situe en *ortho* du groupement trifluoroborate. L'amine de la quinuclidine est alors suffisamment nucléophile pour permettre l'arylation de l'aryne afin d'obtenir la substitution aux positions 1 et 2. Cette approche est favorisée, puisque la charge négative du groupement trifluoroborate stabilise l'intermédiaire ammonium formé lors de l'attaque de la quinuclidine en *ortho* du groupement trifluoroborate, ce qui permet un contrôle cinétique pour la formation du composé **115b**.



**Schéma 1-38**

Le substrat **133** n'a pas permis d'obtenir les composés que nous attendions, toutefois l'arylation de composés quinuclidine reste possible. Il est alors envisageable que l'arylation de la quinuclidine à l'aide du composé **63** soit possible. Étant donné que la synthèse du zwitterion iodonium 1,3-disubstitué est possible avec un bon rendement, nous avons opté pour l'utilisation de la 3,5-diiodopyridine afin de générer le zwitterion pyridine iodonium correspondant (**Schéma 1-39**). Pour ce faire, un premier échange halogène-métal a été effectué pour permettre la synthèse du 5-iodopyridine-3-trifluoroborate **136**. Par la suite, la pyridine a été méthylée pour obtenir le zwitterion pyridinium **137** afin d'éviter l'oxydation de cette dernière dans les conditions d'oxydation de l'iode à l'aide du selectfluor.

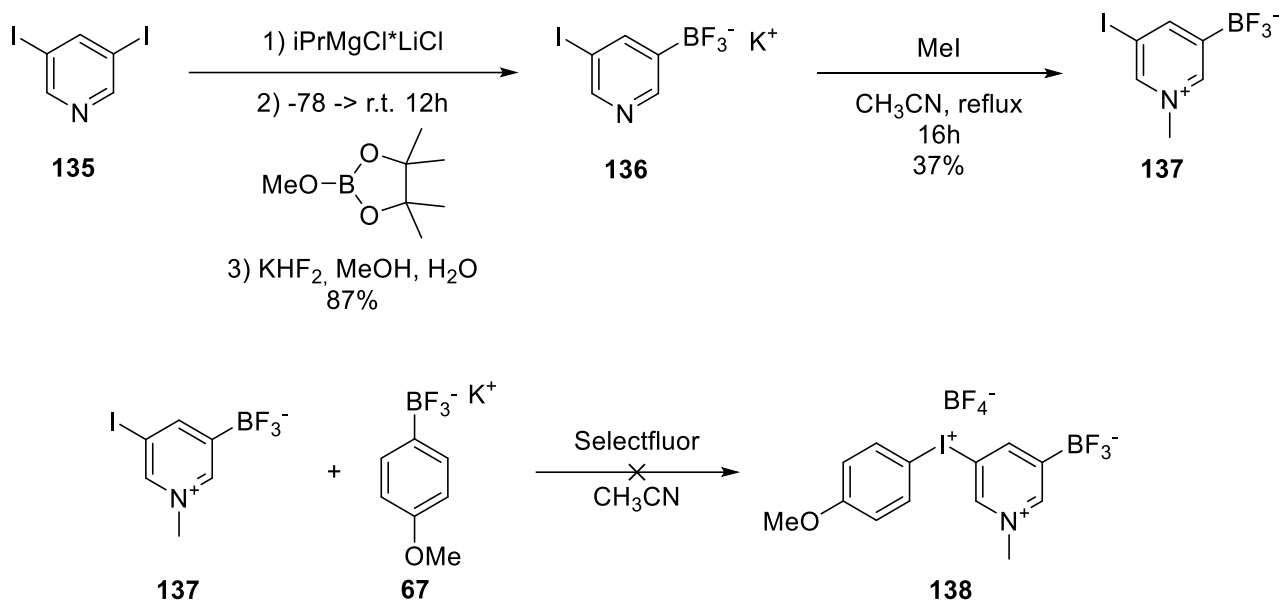


Schéma 1-39

Malheureusement, l'oxydation de l'iode n'a jamais été observée. Le zwitterion pyridinium **137** semble être électroniquement trop pauvre pour permettre l'oxydation et le zwitterion pyridinium **137** est récupéré au complet. Étant donné que cette dernière étape ne permet pas la synthèse de sels de diaryliodonium, les conditions développées par Bielawski et co-auteurs<sup>114</sup> ont été évaluées sur ce type de composé (Schéma 1-40). Ces conditions ont été sélectionnées puisqu'elles permettent de générer des sels de diaryliodonium comportant un hétérocycle en une étape.

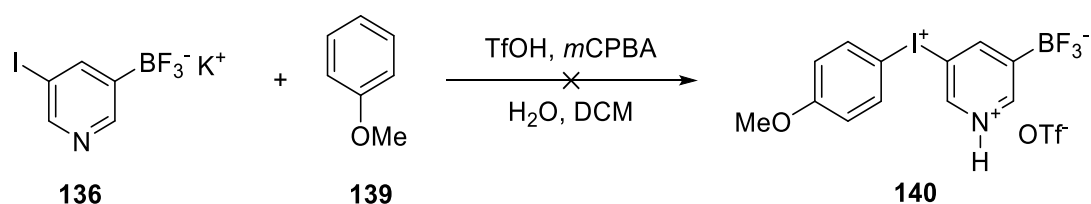


Schéma 1-40

Étant donné que les conditions d'oxydation utilisée par Bielawski et co-auteur nécessitent l'utilisation d'un oxydant fort et d'un acide fort, la dégradation du groupement trifluoroborate a été observée sans permettre la formation de l'iodonium désiré.

La synthèse d'un sel de diaryliodonium avec un hétérocycle ne semble pas possible lorsqu'un groupement trifluoroborate est présent sur ce dernier. De ce fait, cette approche ne fonctionne pas puisqu'il n'est pas

possible d'obtenir par cette méthode un aryle avec un caractère zwitterionique sur un sel de diaryliodonium (**63**, **Figure 1-17**). De plus, il ne semble pas y avoir d'avantage pour l'utilisation du zwitterion iodonium 1,3-disubstitué **133** afin d'effectuer l'arylation étant donné que le produit d'arylation permet l'obtention d'un composé ayant les substituants ajoutés lors de l'arylation en *ortho* du groupement trifluoroborate sans pour autant avoir une augmentation significative du rendement d'arylation. De ce fait, aucun échange isotopique n'a pu être effectué avec cette approche en raison qu'aucun nouveau composé n'a pu être isolé.

## 1.5 Conclusion

En bref, des trois approches explorées, seulement l'approche #2 a permis l'obtention de composés portant un groupement aryltrifluoroborate qui permet l'échange isotopique. Cette approche a pour avantage de générer des espèces zwitterioniques qui ont pour effet d'augmenter la stabilité du groupement trifluoroborate par une interaction électrostatique. Ces composés peuvent aussi être fonctionnalisés à l'aide de différents groupements, ce qui permet d'introduire différents espaceurs si désiré ou simplement permettre la conjugaison avec un peptide. Les composés **117**, **123** et **128** ont alors été sélectionnés pour être conjugués avec un peptide afin d'évaluer la performance de cette nouvelle famille de groupements prosthétiques en conditions d'échange isotopique afin d'effectuer le marquage direct de peptides. Les composés sélectionnés (ratio  $RB[^{18}F]F_3/^{18}F=0,64-0,71$ ) présentent de plus faibles ratios d'échange isotopique que le composé optimal **97** présenté par Perrin (ratio  $RB[^{18}F]F_3/^{18}F=4,72$ ). Les conditions d'échange isotopique sont optimisées en fonction du composé **97**, donc il est à envisager qu'il serait possible d'améliorer les conditions d'échange des composés développés lors de cette approche. De plus, les composés sélectionnés présentent un caractère lipophile plus important que le composé **97**, ce qui peut être intéressant lors du développement d'un radiotraceur afin de diminuer l'élimination rénale du radiotraceur.

De plus, il a été observé que le zwitterion iodonium 1,3-disubstitué **133** présente de meilleurs rendements soit de 51% lorsqu'il est utilisé en conditions d'arylation sans solvant comparativement au zwitterion iodonium 1,2-disubstitué **37a** pour lequel un rendement de 19% est obtenu. De ce fait, il serait intéressant d'évaluer sur une plus grande gamme de composés dans ces conditions si l'utilisation du zwitterion iodonium 1,3-disubstitué permettrait l'obtention des composés d'arylation où le zwitterion iodonium 1,2-disubstitué ne le permettait pas, comme dans le cas de la 3-aminoquinuclidine.

## CHAPITRE 2. MARQUAGE DE PEPTIDES

### 2.1 Introduction du peptide inhibiteur du PSMA

En imagerie médicale, les peptides sont couramment utilisés afin d'avoir des traceurs spécifiques (**Section I.2.3.3**) parce qu'ils permettent de cibler des récepteurs surexprimés par les cellules tumorales. La synthèse de peptide par phase solide permet d'introduire de multiples variations d'un peptide rapidement que ce soit avec des acides aminés naturels ou non, ce qui permet d'effectuer plus facilement les études SAR (relation structure-activité).<sup>115,116</sup> De ce fait, l'obtention de peptides présentant des propriétés optimales en ce qui concerne la pharmacocinétique, l'affinité, la sélectivité et la stabilité métabolique a été permise plus efficacement.<sup>117</sup> Il existe actuellement beaucoup de radiotraceurs peptidiques en études cliniques. Dans le cadre de ce projet, nous avons opté pour l'utilisation d'un inhibiteur du PSMA (prostate specific membrane antigen), une protéine transmembranaire de type II ayant pour nom courant la glutamate carboxypeptidase II. C'est une protéase binucléaire membranaire comportant du zinc à son site actif.<sup>118</sup> Le PSMA est exprimé dans les tissus normaux de la prostate, les reins, le cerveau et dans les membranes de l'intestin. Le PSMA est une protéine surexprimée dans le cas des cellules cancéreuses à toutes les étapes du cancer de la prostate et une corrélation entre l'expression de cette protéine et le stage du cancer de la prostate a été observée.<sup>119</sup> Cette protéine transmembranaire est alors une cible idéale pour effectuer le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate.

Dans le cadre de l'imagerie du cancer de la prostate ciblant le PSMA, plusieurs radiotraceurs ont été étudiés. Le premier inhibiteur du PSMA ayant pour motif Glu-Urée-Lys (DUPA) a été introduit par Molecular Insight Pharmaceuticals inc. Ils ont exploité la fonction amine de la lysine afin d'introduire un groupement aromatique comportant un radioisotope de l'iode émetteur monophotonique, soit l'iode-123 (<sup>123</sup>I,  $t_{1/2} = 13.2\text{h}$ ) (**Figure 2-19**) pour l'imagerie SPECT (Tomographie par émission monophotonique). Il est envisageable d'effectuer un analogue de ce radiotracer avec l'iode-131 (<sup>131</sup>I), un émetteur de particules  $\beta^-$  qui permet d'effectuer de la radiothérapie.<sup>120,121</sup> Comme l'imagerie TEP offre une meilleure résolution spatiale et une meilleure sensibilité que l'imagerie SPECT, il est avantageux de remplacer l'<sup>123</sup>I par l'iode-124 (<sup>124</sup>I), un émetteur de positron.



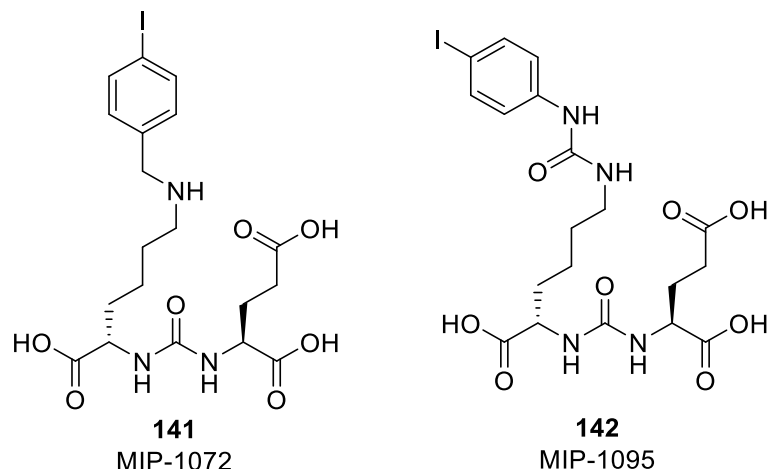


Figure 2-19. Radiotraceurs ciblant le PSMA marqué à l'iode ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$ )

Une variante des peptides MIP (Molecular Insight Pharmaceuticals) a été introduite dans laquelle le radioisotope utilisé pour l'imagerie TEP est le gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ , **Figure 2-20**). Cette variante est nommée le PSMA-11 ou PSMA-HBED-CC.<sup>122,123</sup> Ce radiotraceur au  $^{68}\text{Ga}$  a comme pharmacophore le groupement DUPA et comme chélateur de  $^{68}\text{Ga}$ , le groupement acide *N,N'*-bis[2-hydroxy-5-(carboxyéthyl)benzyl]éthylènediamine-*N,N'*-diacétique (HBED-CC). Dans deux études effectuées sur un grand nombre de patients ( $n=319$  et  $n=248$ ), le PSMA-11 a permis d'identifier avec succès les tumeurs présentes chez 90% des patients.<sup>124</sup> Bien que les résultats soient intéressants pour ce radiotraceur, il ne peut être utilisé que dans un contexte de diagnostic. Afin de palier à ce défaut, une nouvelle variante a été développée par Benesova et co-auteur où l'agent chélatant est le DOTA (tetraxetan ou acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique).<sup>125</sup> Plusieurs espaceurs entre les fonctions DUPA et DOTA ont été étudiés afin d'améliorer la pharmacocinétique des composés tout en augmentant la captation tumorale. Ces facteurs sont très importants en imagerie, puisqu'une captation tumorale importante permet d'obtenir une image claire par le fait d'avoir un meilleur ratio signal sur bruit au niveau de la tumeur. De plus, une pharmacocinétique idéale impliquerait que l'accumulation au niveau de la tumeur soit rapide, mais aussi que l'élimination du composé soit rapide afin de limiter l'exposition des organes sains à la radioactivité.<sup>1</sup> Un composé très prometteur est le PSMA-617 où l'espaceur est un acide naphtylalanine tranexamique (ANAT) (**Figure 2-20**).<sup>126</sup> Le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617, en plus de présenter une internalisation tumorale supérieure à celle du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, présente aussi une élimination rénale supérieure réduisant ainsi les risques de toxicité à cet organe et au reste du corps. En effet, une étude chez les souris montre qu'à 24 h après injection, la captation rénale du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 est à  $2,13 \pm 1,36\% \text{ID/g}$  contrairement à celle du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 qui se situe à  $187,4 \pm 25,3 \% \text{ID/g}$ .<sup>125</sup> L'élimination rapide des

radiotraceurs est un facteur important à prendre en considération afin de limiter la radiotoxicité rénale chez le patient et éviter les potentiels effets négatifs à long terme. Marqué au  $^{68}\text{Ga}$ , le PSMA-617 est utilisé pour effectuer des études diagnostiques en TEP/TDM, mais le  $^{68}\text{Ga}$  peut être remplacé par le lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) pour la radiothérapie au  $\beta^-$  et l'actinium-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) pour la radiothérapie aux particules  $\alpha$ .<sup>127,128</sup>

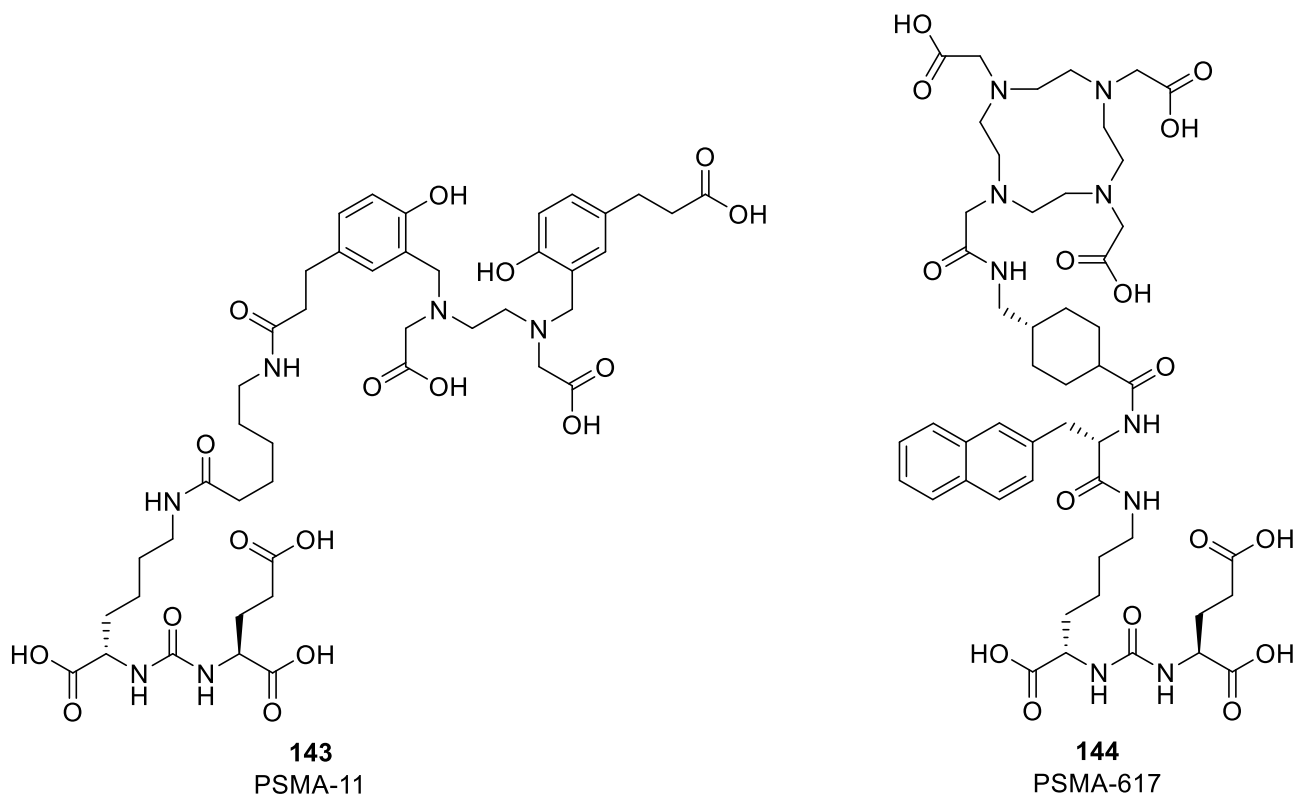
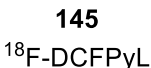


Figure 2-20. Radiotraceurs marqués au  $^{68}\text{Ga}$  ciblant le PSMA

Bien que le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 présente plusieurs avantages tels une captation tumorale élevée et une élimination rénale rapide, il possède une grande limitation. En effet, la majorité de la production du  $^{68}\text{Ga}$  se fait encore par générateur. Les générateurs ont pour avantage de pouvoir fournir des radiométaux aux centres hospitaliers qui ne possèdent pas de cyclotron. Toutefois, les générateurs de  $^{68}\text{Ga}$  sont coûteux et les quantités produites par élution sont faibles (à 50 mCi), ce qui limite le nombre de patients par production pouvant bénéficier de ce traceur. Bien que la production à grande échelle de  $^{68}\text{Ga}$  par cyclotron soit maintenant possible,<sup>129</sup> cette approche n'est utilisée que dans très peu de centres à travers le monde. Par contraste, le  $^{18}\text{F}$  est un radioisotope pour lequel la production par cyclotron est déjà présente dans tous les centres possédant un cyclotron. De plus, le  $^{18}\text{F}$  possède une demi-vie suffisamment longue pour

l'imagerie TEP du cancer de la prostate (**Figure 2-21**).<sup>130,131</sup>

Figure 2-21. Radiotraceurs ciblant le PSMA marqué au  $^{18}\text{F}$ 

Le  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 est un composé analogue du PSMA-617. Ce peptide permettrait alors d'effectuer de l'imagerie à l'aide du radioisotope  $^{18}\text{F}$ , tandis que le PSMA-617 permettrait la thérapie. Le PSMA-1007 a démontré, lors d'une étude préclinique, une internalisation prometteuse, soit de  $67 \pm 13\%$  *in vitro* sur des cellules LNCaP. Les études *in vivo* sur des souris du  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 ont montré une captation tumorale de  $8,0 \pm 2,4 \text{ \%ID/g}$  à 1 h après injection, toutefois, une captation rénale élevée est observée soit de  $84,0 \pm 13,9 \text{ \%ID/g}$ .<sup>131</sup> Le  $^{18}\text{F}$ -DCPyL est le plus étudié dans plusieurs centres à travers le monde. Bien que les résultats soient prometteurs en termes de sensibilité, la pharmacocinétique des traceurs marqués au  $^{18}\text{F}$  et ciblant le PSMA pourrait être améliorée. Plus récemment, le groupe de Perrin a développé plusieurs analogues DUPA avec et sans l'espaceur ANAT conjugué à un groupement prosthétique substitué une fonction trifluoroborate pour favoriser les échanges isotopiques au  $^{18}\text{F}$ .<sup>73</sup> Le radiomarquage avec ces derniers a été effectué et des rendements du produit isolé allant de 4 à 16% selon le substrat étudié ont été obtenus. Lorsque les différents analogues développés ont été évalués en imagerie, les

peptides portant l'espaceur ANAT présentaient une captation tumorale et un ratio tumeur/sang supérieurs au  $^{18}\text{F}$ -DCPyL (**Figure 2-22**).<sup>73</sup> Le peptide **147** marqué au  $^{18}\text{F}$  présentait des captations réduites dans l'intestin et le foie comparativement au  $^{18}\text{F}$ -DCPyL. De ce fait, nous avons considéré que le peptide DUPA et l'espaceur ANAT seraient idéaux pour le design de nos traceurs substitués par le groupement aryltrifluoroborate dérivé de la quinuclidine (**section 1.3**) pour évaluer l'efficacité de l'échange isotopique. L'utilisation de ce dernier permettrait d'évaluer si nos groupements prosthétiques permettent un meilleur rendement de marquage et ultimement une meilleure captation au niveau de la tumeur en raison de son caractère zwitterionique.

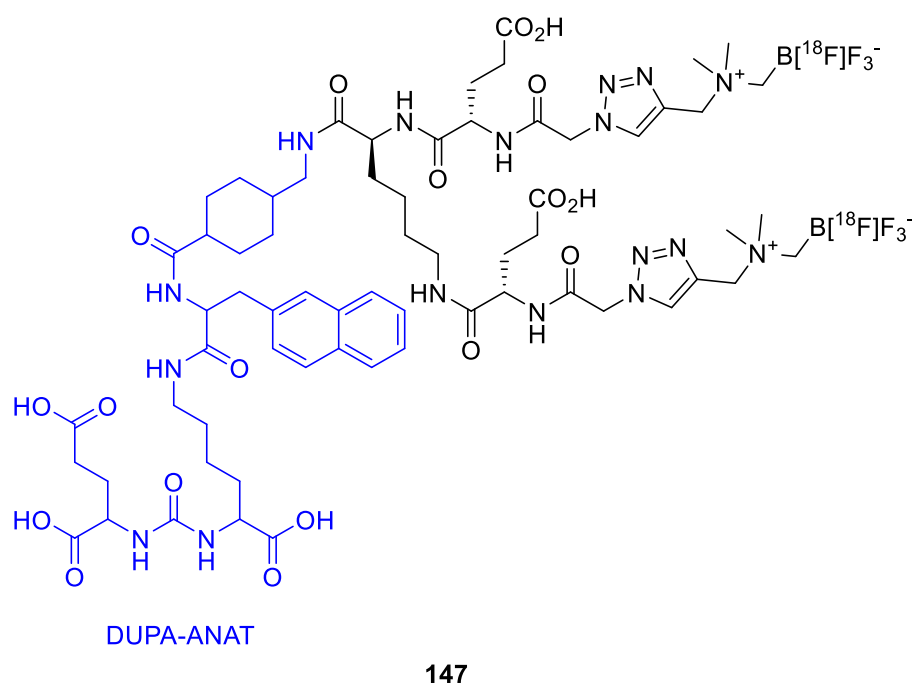


Figure 2-22. Composé présentant les meilleurs résultats d'imagerie Perrin et *al.*

## 2.2 Conjugaison du groupement aryltrifluoroborate à l'analogue DUPA-ANAT

Le peptide DUPA-ANAT a été sélectionné pour effectuer la synthèse des différents analogues de peptide portant le groupement aryltrifluoroborate. Pour ce faire, les conditions utilisées au **schéma 1-30** ont été utilisées afin de préactiver sélectivement l'acide carboxylique du groupement prosthétique à l'aide du carbodiimide EDAC et du *N*-hydroxysuccinimide à 0 °C. Cette préactivation résulte en la formation d'un ester *N*-hydroxysuccinimide et cette fonction est suffisamment électrophile pour permettre à l'amine de

généraliser sélectivement l'amide à cette position. Aucune transestérification n'a été observée lors du couplage.

Les peptides **148** et **149** ont alors été obtenus avec des rendements de 26% et 23% respectivement (**Figure 2-23**). Le peptide **149** présentait des stabilités faibles. Une dégradation de ce dernier a été observée lors de son entreposage à -20 °C d'une semaine avant d'effectuer les échanges isotopiques sur ce dernier. Étant donné que ce problème de dégradation n'a pas été observé pour le composé **148** où l'espaceur entre le DUPA-ANAT et le quinuclidinium trifluoroborate est plus long, nous supposons qu'un espaceur est nécessaire afin d'obtenir une stabilité plus grande. Toutefois, il faudrait effectuer une validation de cette hypothèse en effectuant une plus grande variété de substrats afin d'observer si cela est la tendance.

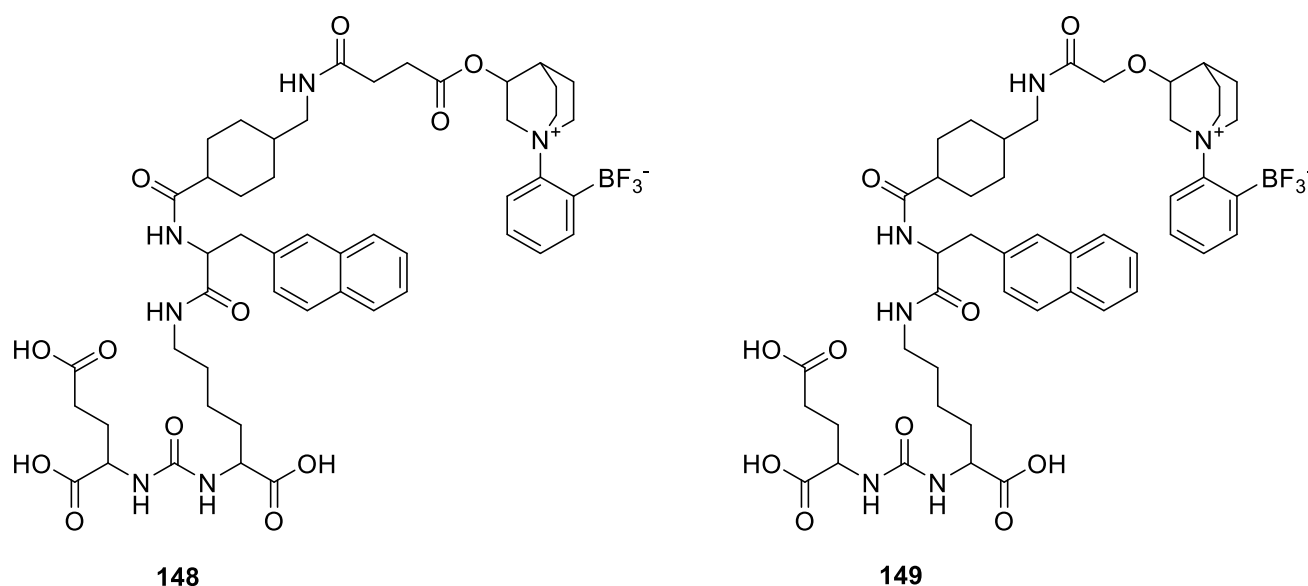


Figure 2-23. Peptide DUPA-ANAT portant un groupement quinuclidinium aryltrifluoroborate

Nous avons débuté la synthèse d'un autre analogue conjugué au DUPA où un espaceur 1,2,3-triazole est présent (**Schéma 2-41**). Une réaction click afin de conjuguer le DUPA-ANAT à l'alcyne **120** était envisagée, mais étant donné que la quantité de DUPA-ANAT restante était faible, nous avons envisagé plutôt d'utiliser le composé **128** afin de le conjuguer par couplage peptidique. Cette voie de synthèse a pour avantage que le DUPA-ANAT est soumis à une seule étape de synthèse, ce qui nous permet d'isoler plus rapidement l'analogue peptidique **150** et d'éviter de faire l'optimisation du couplage entre l'acide 2-azidoacétique et le DUPA-ANAT, ainsi que l'optimisation de la réaction click.



75

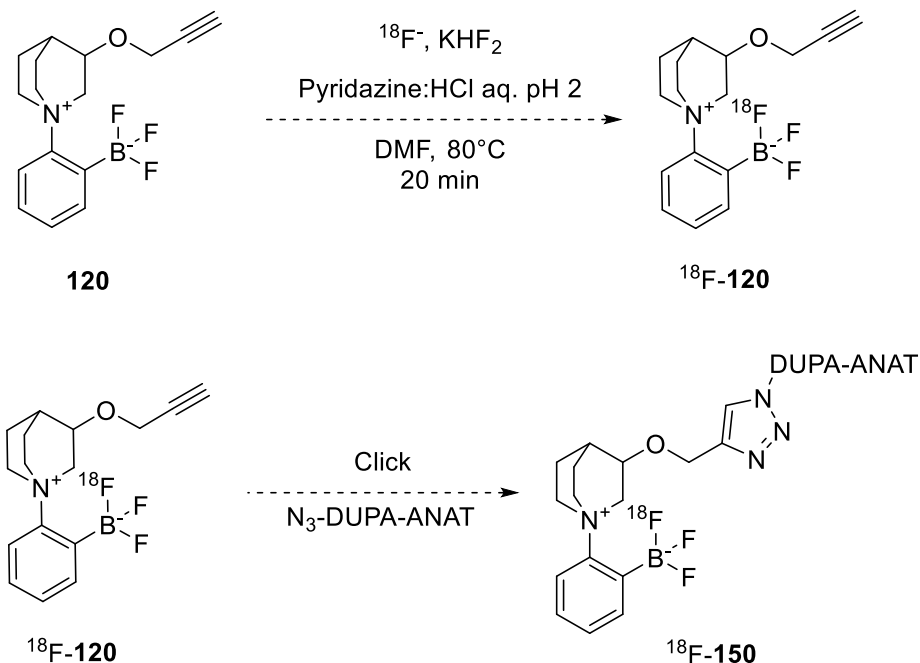
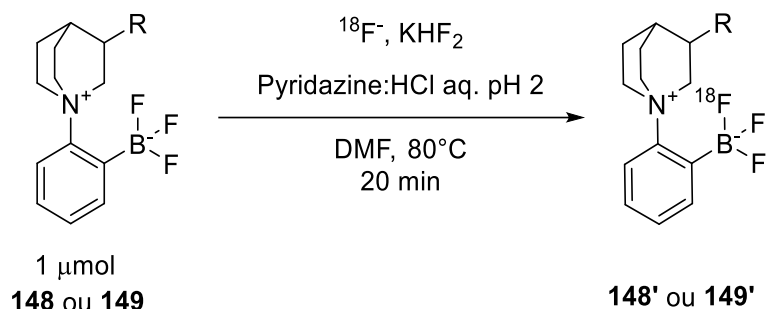


Schéma 2-42

### 2.2.1 Échange isotopique des analogues peptidiques

Les deux peptides **148** et **149** ont été évalués en condition d'échange isotopique (**Tableau 2-6**). Le peptide **149** présente comme mentionné plus tôt une stabilité très faible où la dégradation a été observée dans les temps de latence entre la purification et les échanges isotopiques. De ce fait, peu de tests d'échange isotopique ont pu être effectués.

**Tableau 2-7.** Échange isotopique des analogues DUPA-ANAT portant les groupements prosthétiques quinuclidinium aryltrifluoroborate



| Entrée | Composé de départ | R         | Activité (MBq) | Ratio de marquage<br>$\text{RB}[^{18}\text{F}]\text{F}_3/^{18}\text{F}^-$<br>(n=2) |
|--------|-------------------|-----------|----------------|--|
| 1      | <b>148</b>        | DUPA-ANAT | 362            | 0.13   |
| 2      | <b>149</b>        | DUPA-ANAT | 135            | 0.10 <sup>a</sup>  |

a) Une impureté radioactive ayant un ratio  $\text{RB}[^{18}\text{F}]\text{F}_3/^{18}\text{F}^- = 0,05$

Un faible ratio d'échange isotopique est observé pour les peptides portant nos groupements prosthétiques. Ce faible ratio s'explique en partie par la présence de dégradation des peptides dans les conditions d'échange isotopique. L'utilisation d'une température élevée soit  $80^\circ\text{C}$  est probablement la cause principale de la dégradation du peptide. Une purification des mélanges réactionnels a été effectuée pour les deux traceurs, mais les rendements de marquage des produits isolés étaient très faibles et ils n'ont pas été quantifiés. Les peptides **148** et **149** n'ont pas été isolés purs à la suite de la purification par Sep-Pak. Une impureté était présente dans les deux cas, ce qui nous indique qu'une purification post-marquage par HPLC serait nécessaire afin d'obtenir les peptides marqués au  $^{18}\text{F}$  purs.

Bien que de la dégradation pour le produit **148** soit observée, c'est contre toute attente le produit **149** qui présente le plus de dégradation. Lors des analyses par CCM du suivi de l'échange isotopique du produit **149**, l'apparition d'un troisième pic est observée. Ce produit de dégradation radioactif, ne correspondant pas au  $^{18}\text{F}$  de départ, comportait un groupement trifluoroborate et il n'a pas pu être identifié. Cette



impureté est toutefois retirée à l'aide d'une purification par Sep-Pak. Le peptide **149** a été isolé en présence d'une autre impureté non radioactive qui correspondait à l'impureté formée par suite de l'entreposage d'une semaine du peptide **149**, mais en plus grande quantité. En raison du fait que les rendements de marquage sont faibles, très peu de composés a été isolés et aucune caractérisation des composés de dégradation n'a pu être effectuée. Dans le cas du peptide **148**, nous supposons que la dégradation est principalement due à l'hydrolyse de la fonction ester. L'hydrolyse des esters se fait en conditions acides<sup>132</sup> et lors de tests d'échange isotopique effectués à la **section 1.3.5 (Tableau1-5, entrée 3)** l'hydrolyse de l'acétate était observée dans les conditions d'échange isotopique. Il serait alors envisageable que dans le cas du composé **148**, une hydrolyse survienne. De son côté, le composé **149** ne risque pas d'être hydrolysé, puisque les éthers et les amides ne sont pas sensibles à l'hydrolyse à pH 2. En revanche, lors des tests effectués à la **section 1.3.5 (Tableau1-5, entrée 2)** une dégradation du composé **115e** était observée dans les conditions d'échange isotopique en raison d'une proximité entre les groupements amide et trifluoroborate. L'utilisation d'un espaceur plus long comme dans le cas du peptide **118** avait permis d'éloigner suffisamment le groupement amide du groupement trifluoroborate, ce qui avait permis d'éviter la dégradation et l'inhibition de la réaction d'échange isotopique (**Tableau 1-6, entrée 2**). Cet éloignement semble primordial afin d'obtenir une stabilité pour l'entreposage et pour effectuer les échanges isotopiques. La dégradation lors de l'entreposage du composé **123** est absente contrairement au composé **149**, ce qui suggère que la présence d'un amide est bel et bien problématique.

Les conditions d'échange isotopique utilisées sont les mêmes pour le marquage au  $^{18}\text{F}$  des peptides **148** et **149**. Ils ont été effectués avec un standard en parallèle afin de valider la reproductibilité de ces derniers. La variation de conditions présentes lors de ces échanges isotopiques est la concentration en  $^{18}\text{F}$  représentée par l'activité et l'activité la plus faible, concentration faible en  $^{18}\text{F}$  utilisé, survient lors du marquage du composé **149**. De ce fait, il est possible que cette faible concentration en  $^{18}\text{F}$  ait influencé à la baisse le marquage du composé **149**.

## 2.3 Conclusion

En bref, les groupements prosthétiques synthétisés au chapitre 1 à l'aide de l'approche #2 permettent la fonctionnalisation de peptides. Cependant, les peptides portant les groupements quinuclidinium trifluoroborate présentent de faibles stabilités dans les conditions d'échange isotopique utilisées. Ces faibles stabilités sont dues au fait que les espaceurs utilisés ne sont pas optimaux et il serait intéressant

d'effectuer des essais de marquage par échange isotopique du composé portant comme espaceur le 1,2,3-triazole **128**, que ce soit en marquage direct afin d'évaluer l'influence des espaceurs, ou par marquage indirect afin d'éviter l'influence des espaceurs dans les conditions d'échange isotopique. Le marquage indirect de ce composé se ferait par une réaction d'échange isotopique du quinuclidinium portant l'alcyne **120**, suivie d'une réaction click rapide avec un peptide, ce qui permettrait d'éviter de soumettre le peptide aux conditions d'échange isotopique (**Schéma 2-42**).

## CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion, ce projet comportait deux principaux objectifs dont le premier consistait en la synthèse de composés aryltrifluoroborate à l'aide de zwitterions iodonium. Le deuxième objectif consistait à optimiser les conditions d'échange isotopique sur ces derniers afin d'introduire du  $^{18}\text{F}$ . En ce qui a trait au premier objectif de ce projet, la synthèse de différents composés portant le groupement aryltrifluoroborate a été réussie. Toutefois, seulement les deux premières approches proposées ont permis l'introduction d'un groupement aryltrifluoroborate sur un nucléophile. La première approche a mené à la formation d'un composé aryltrifluoroborate dérivé de la tyrosine, mais ce dernier présente une faible stabilité, ce qui était limitant lors de sa purification ainsi que lors du marquage au  $^{18}\text{F}$  par échange isotopique. La deuxième approche, pour sa part, a permis la synthèse d'une grande variété de composés possédant le groupement aryltrifluoroborate. Les composés de cette nouvelle famille de substrats sont composés d'un groupement aryltrifluoroborate permettant l'échange isotopique, ainsi qu'un groupement quinuclidinium qui permet une variété de fonctionnalisations incluant l'incorporation de résidus peptidiques. Les différentes méthodes de conjugaison étudiées dans ce document sont le couplage peptidique et la réaction click. Comme preuve de concept, l'analogue peptidique DUPA-ANAT a été conjugué au groupement quinuclidinium via l'intermédiaire de deux espaceurs différents (**117** et **123**) avec des rendements acceptables allant de 23% à 26%. Toutefois, le peptide **149** présentait de plus faibles stabilités dans le temps que le peptide **148**, ce qui nous suggère qu'un espaceur plus long semble nécessaire entre la portion DUPA-ANAT et le quinuclidinium trifluoroborate afin d'éloigner les fonctions amides du groupement trifluoroborate. Ce paramètre serait intéressant à étudier dans la suite du projet, que ce soit par la conjugaison du peptide DUPA-ANAT au substrat **128** portant le triazole ou par l'introduction de différents espaceurs. Dans le cas de la troisième approche, les deux objectifs du projet n'ont pas pu être évalués étant donné que la synthèse des zwitterions iodonium proposés n'a pas été possible. Cela a eu pour effet qu'aucun substrat n'a pu être arylé à l'aide d'un zwitterion iodonium et, par ce fait, aucun marquage au  $^{18}\text{F}$  n'a été effectué.

Des composés développés via notre première approche, les tyrosines portant un groupement aryltrifluoroborate n'ont permis aucun échange isotopique du fait qu'une faible stabilité de ces substrats a été observée. Toutefois, les substrats de la famille des zwitterions trifluoroborate de quinuclidinium ont permis le marquage isotopique au  $^{18}\text{F}$  par la méthode d'échange isotopique. Malheureusement, le

marquage au  $^{18}\text{F}$  des composés synthétisés lors de ce projet ne présentait pas d'aussi bons ratios d'échange isotopique comparativement au groupement développé par le Professeur Perrin. Des ratios de marquage au  $^{18}\text{F}$  inférieurs à 1,20 ont été obtenus au cours des différentes approches, comparativement à un ratio de marquage de 4,87 pour le composé du Professeur Perrin. De plus, les marquages des composés peptidiques effectués (**Section 2.2.1**) ne présentent pas de bons ratios d'échanges isotopiques et ils ne sont pas satisfaisants dans l'optique de la synthèse de radiotraceurs au  $^{18}\text{F}$ . Il serait toutefois intéressant d'explorer des méthodes de marquage indirect pour le marquage effectué à l'aide des zwitterions trifluoroborate de quinuclidinium.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- (1) Saha, G. B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*; Springer New York: New York, NY, 2010; Vol. 134.
- (2) 12 Principles of Green Chemistry - American Chemical Society  
<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (accessed juill 3, 2020).
- (3) Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38 (4), 762-785.
- (4) Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69 (6), 1327-1331.
- (5) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19 (4), 446-448.
- (6) Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry*; Springer International Publishing: Cham, 2016; Vol. 373, 318.
- (7) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (12), 2487-2489.
- (8) Zhu, S. -Z. *Heteroat. Chem.* **1994**, 5 (1), 9-18.
- (9) Yusubov, M. S.; Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2016**, N° 1, 342-374.
- (10) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (48), 9052-9070.
- (11) Hartmann, C.; Meyer, V. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1894**, 27 (1), 426-432.
- (12) Beringer, F. M.; Drexler, M.; Gindler, E. M.; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (11), 2705-2708.
- (13) Beringer, F. M.; Drexler, M.; Gindler, E. M.; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (11), 2705-2708.
- (14) Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masullo, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (2), 342-351.
- (15) Kitamura, T.; Matsuyuki, J.; Taniguchi, H. *Synthesis*. **1994**, (02), 147-148.
- (16) Zhdankin, V. V.; Koposov, A. Y.; Su, L.; Boyarskikh, V. V.; Netzel, B. C.; Young, V. G. *Org. Lett.* **2003**, 5 (9), 1583-1586.
- (17) Koser, G. F.; Wettach, R. H.; Smith, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (8), 1543-1544.
- (18) Carroll, M. A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (28), 5393-5396.
- (19) Bielawski, M.; Malmgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *ChemistryOpen* **2014**, 3 (1), 19-22.

- (20) Oh, C. H.; Kim, J. S.; Jung, H. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (4), 1338-1340.
- (21) Yan, J.; Hu, W.; Zhou, W. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (15), 2097-2102.
- (22) Yan, J.; Zhu, M.; Zhou, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (9), 2060-2062.
- (23) Yan, J.; Hu, W.; Rao, G. *Synthesis*. **2006**, (6), 943-945.
- (24) Lindstedt, E.; Ghosh, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2013**, *15* (23), 6070-6073.
- (25) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Synlett* **2006**, (03), 0484-0486.
- (26) Carroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (2), 127-132.
- (27) Carroll, M. A.; Nairne, J.; Woodcraft, J. L. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50* (5-6), 452-454.
- (28) Carroll, M. A.; Wood, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63* (46), 11349-11354.
- (29) Malmgren, J.; Santoro, S.; Jalalian, N.; Himo, F.; Olofsson, B. *Chem. A Eur. J.* **2013**, *19* (31), 10334-10342.
- (30) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science*. **2009**, *323* (5921), 1593-1597.
- (31) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem.* **2005**, *117* (26), 4114-4116.
- (32) Zhu, M.; Zhou, Z.; Chen, R. *Synthesis*. **2008**, (17), 2680-2682.
- (33) Aydin, J.; Larsson, J. M.; Selander, N.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2852-2854.
- (34) Kina, A.; Miki, H.; Cho, Y.-H.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (13-15), 1728-1732.
- (35) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Chem. Commun.* **2005**, (16), 2167-2168.
- (36) Liu, X.; Mao, D.; Wu, S.; Yu, J.; Hong, G.; Zhao, Q.; Wang, L. *Sci. China Chem.* **2014**, *57* (8), 1132-1136.
- (37) Kang, S. K.; Lee, S. H.; Lee, D. *Synlett* **2000**, N° 7, 1022-1024.
- (38) Yoshimura, A.; Fuchs, J. M.; Middleton, K. R.; Maskae, A. V.; Rohde, G. T.; Saito, A.; Postnikov, P. S.; Yusubov, M. S.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Chem. A Eur. J.* **2017**, *23* (66), 16738-16742.
- (39) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9808-9809.
- (40) Olenyuk, B.; Whiteford, J. A.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (35), 8221-8230.
- (41) Radhakrishnan, U.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (24), 9209-9213.
- (42) Toba, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2003**, *16* (1), 115-118.
- (43) Crivello, J. V. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47* (3), 866-875.
- (44) Robidas, R.; Guérin, V.; Provençal, L.; Echeverria, M.; Legault, C. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19* (23), 6420-6423.
- (45) Justik, M. W.; Protasiewicz, J. D.; Updegraff, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (44), 6072-6075.
- (46) DesMarteau, D. D.; Pennington, W. T.; Montanari, V.; Thomas, B. H. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *122*

- (1), 57-61.
- (47) Kaszyński, P.; Ringstrand, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (22), 6576-6581.
- (48) Martinuk, S. D. *Triumf* **2011**, 203.
- (49) Gallagher, B. M.; Fowler, J. S.; Gutterson, N. I.; MacGregor, R. R.; Wan, C.-N.; Wolf, A. P. *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 1154-1161.
- (50) Geneviève Tremblay. mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, **2018**, 85.
- (51) Simon Cherry, James Sorenson, M. P. *Physics in Nuclear Medicine*, 4th edition; Elsevier, **2012**, 442
- (52) Conti, M.; Eriksson, L. *EJNMMI Phys.* **2016**, *3* (1), 8.
- (53) Ait-Mohand, S.; Fournier, P.; Dumulon-Perreault, V.; Kiefer, G. E.; Jurek, P.; Ferreira, C. L.; Bénard, F.; Guérin, B. *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22* (8), 1729-1735.
- (54) Fournier, P.; Dumulon-Perreault, V.; Ait-Mohand, S.; Tremblay, S.; Bénard, F.; Lecomte, R.; Guérin, B. *Bioconjug. Chem.* **2012**, *23* (8), 1687-1693.
- (55) Verel, I.; Visser, G. W. M.; Boellaard, R.; Walsum, M. S. Van; Snow, G. B.; Van Dongen, G. A. M. S. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44* (8), 1271-1281.
- (56) Phelps, M. E. *PET*; Springer New York: New York, NY, **2006**, 124.
- (57) Gutfilen, B.; Souza, S. A. L.; Valentini, G. *Drug Des. Devel. Ther.* **2018**, *12*, 3235-3245.
- (58) Nairne, J.; Iveson, P. B.; Meijer, A. *Imaging in drug development*, 1<sup>re</sup> éd.; Elsevier B.V., 2015; Vol. 54.
- (59) Platts, E. A.; North, T. L.; Pickett, R. D.; Kelly, J. D. *J. Nucl. Cardiol.* **1995**, *2* (4), 317-326.
- (60) Silverman, M.; Aganon, M. A.; Chinard, F. P. *Am. J. Physiol.* **1970**, *218* (3), 743-750.
- (61) Macheda, M. L.; Rogers, S.; Best, J. D. *J. Cell. Physiol.* **2005**, *202* (3), 654-662.
- (62) Liu, Y.; Zuckier, L. S.; Ghesani, N. V. *Anticancer Res.* **2010**, *30* (2), 369-374.
- (63) Richter, S.; Wuest, F. *Molecules* **2014**, *19* (12), 20536-20556.
- (64) Liu, Z.; Lin, K.-S.; Bénard, F.; Pourghiasian, M.; Kiesewetter, D. O.; Perrin, D. M.; Chen, X. *Nat. Protoc.* **2015**, *10* (9), 1423-1432.
- (65) Niedermoser, S.; Chin, J.; Wangler, C.; Kostikov, A.; Bernard-Gauthier, V.; Vogler, N.; Soucy, J.-P.; McEwan, A. J.; Schirmacher, R.; Wangler, B. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (7), 1100-1105.
- (66) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M. *EJNMMI Res.* **2013**, *3* (1), 1-11.
- (67) Bernard-Gauthier, V.; Lepage, M. L.; Waengler, B.; Bailey, J. J.; Liang, S. H.; Perrin, D. M.; Vasdev, N.; Schirmacher, R. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59* (4), 568-572.
- (68) Morris, O.; Gregory, J.; Kadirvel, M.; Henderson, F.; Blykers, A.; McMahon, A.; Taylor, M.;

- Allsop, D.; Allan, S.; Grigg, J.; Boutin, H.; Prenant, C. *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *116*, 120-127.
- (69) Kettenbach, K.; Schieferstein, H.; Ross, T. L. *Biomed Res. Int.* **2014**, *2014*.
- (70) Marik, J.; Sutcliffe, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (37), 6681-6684.
- (71) Glaser, M.; Årstad, E. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18* (3), 989-993.
- (72) Wängler, C.; Kostikov, A.; Zhu, J.; Chin, J.; Wängler, B.; Schirmacher, R. *Appl. Sci.* **2012**, *2* (2), 277-302.
- (73) Kuo, H.-T. T.; Lepage, M. L.; Lin, K.-S. S.; Pan, J.; Zhang, Z.; Liu, Z.; Pryyma, A.; Zhang, C.; Merkens, H.; Roxin, A.; Perrin, D. M.; Bénard, F. *J. Nucl. Med.* **2019**, *60* (8), 1160-1166.
- (74) Schirmacher, E.; Wängler, B.; Cypriak, M.; Bradtmöller, G.; Schäfer, M.; Eisenhut, M.; Jurkschat, K.; Schirmacher, R. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18* (6), 2085-2089.
- (75) Höhne, A.; Mu, L.; Honer, M.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Borkowski, S.; Berndorff, D.; Klar, U.; Voigtmann, U.; Cyr, J. E.; Friebe, M.; Dinkelborg, L.; Srinivasan, A. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19* (9), 1871-1879.
- (76) Liu, Z.; Li, Y.; Lozada, J.; Schaffer, P.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (8), 2303-2307.
- (77) Pourghiasian, M.; Liu, Z.; Pan, J.; Zhang, Z.; Colpo, N.; Lin, K. S.; Perrin, D. M.; Bénard, F. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (7), 1500-1506.
- (78) Perrin, D. M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (7), 1333-1343.
- (79) Liu, Z.; Amouroux, G.; Zhang, Z.; Pan, J.; Hundal-Jabal, N.; Colpo, N.; Lau, J.; Perrin, D. M.; Bénard, F.; Lin, K. S. *Mol. Pharm.* **2015**, *12* (3), 974-982.
- (80) Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Bénard, F.; Pan, J.; Lin, K. S.; Perrin, D. M. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (9), 1499-1505.
- (81) Smith, G. E.; Sladen, H. L.; Biagini, S. C. G.; Blower, P. J. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (23), 6196.
- (82) Thonon, D.; Goblet, D.; Goukens, E.; Kaisin, G.; Paris, J.; Aerts, J.; Lignon, S.; Franci, X.; Hustinx, R.; Luxen, A. *Mol. Imaging Biol.* **2011**, *13* (6), 1088-1095.
- (83) Wüst, F.; Hultsch, C.; Bergmann, R.; Johannsen, B.; Henle, T. *Appl. Radiat. Isot.* **2003**, *59* (1), 43-48.
- (84) Kuchar, M.; Pretze, M.; Kniess, T.; Steinbach, J.; Pietzsch, J.; Löser, R. *Amino Acids* **2012**, *43* (4), 1431-1443.
- (85) Sutcliffe-Goulden, J. L.; O'Doherty, M. J.; Marsden, P. K.; Hart, I. R.; Marshall, J. F.; Bansal, S. S. *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, *29* (6), 754-759.
- (86) White, J. B.; Hausner, S. H.; Carpenter, R. D.; Sutcliffe, J. L. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70* (12),



2720-2729.

- (87) Cai, W.; Zhang, X.; Wu, Y.; Chen, X. *J. Nucl. Med.* **2006**, 47 (7), 1172-1180.
- (88) Berndt, M.; Pietzsch, J.; Wuest, F. *Nucl. Med. Biol.* **2007**, 34 (1), 5-15.
- (89) Michael, A. *J. für Prakt. Chem.* **1893**, 48 (1), 94-95.
- (90) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, 2 (11), 633-645.
- (91) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, 41 (14), 2596-2599.
- (92) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (9), 3057-3064.
- (93) Telu, S.; Chun, J.; Siméon, F. G.; Lu, S.; Pike, V. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (19), 6629.
- (94) Yusubov, M. S.; Svitich, D. Y.; Larkina, M. S.; Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2013**, (1), 364-395.
- (95) Chun, J.-H.; Pike, V. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (24), 4541-4547.
- (96) Stephenson, N. A.; Holland, J. P.; Kassenbrock, A.; Yokell, D. L.; Livni, E.; Liang, S. H.; Vasdev, N. *J. Nucl. Med.* **2015**, 56 (3), 489-492.
- (97) Liu, Z.; Li, Y.; Ting, R.; Perrin, D. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, 28 (3), 210-214.
- (98) Churches, Q. I.; Hooper, J. F.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (11), 5428-5435.
- (99) Hall, D. G. *Boronic Acids*; Hall, D. G., Éd.; Wiley-VCH Verlag, **2000**; Vol. 11, 512.
- (100) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Synlett* **2006**, (3), 484-486.
- (101) Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P. A.; Chauvier, C.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (47), 16563-16573.
- (102) Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (50), 11674-11679.
- (103) Hu, G.; Xu, J.; Li, P. *Org. Lett.* **2014**, 16 (22), 6036-6039.
- (104) Badet, B.; Julia, M.; Rolando, C. *Synthesis (Stuttg.)*. **1982**, (04), 291-294.
- (105) Nunes, P. S. G.; Zhang, Z.; Kuo, H.-T.; Zhang, C.; Rousseau, J.; Rousseau, E.; Lau, J.; Kwon, D.; Carvalho, I.; Bénard, F.; Lin, K.-S. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2018**, 61 (4), 370-379.
- (106) Munir, I.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Naqvi, S. A. R.; Zia, K. M.; Ahmad, R. *Mol. Divers.* **2019**, 23 (1), 215-259.
- (107) Picard, A.; Robidas, R. *Travaux non publiés*.
- (108) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *Org. Lett.* **2018**, 20 (20), 6389-6393.
- (109) Robidas, R. *Travaux non publiés*.
- (110) Aldridge, W. N. *Chem. Biol. Interact.* **1993**, 87 (1-3), 5-13.
- (111) Li, Y.; Asadi, A.; Perrin, D. M. *J. Fluor. Chem.* **2009**, 130 (4), 377-382.

- (112) Jin, S.; Dang, H. T.; Haug, G. C.; He, R.; Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Arman, H. D.; Schanze, K. S.; Larionov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (3), 1603-1613.
- (113) Eaborn, C. *J. Organomet. Chem.* **1979**; Vol. 164, C16.
- (114) Bielawski, M.; Olofsson, B. *Chem. Commun.* **2007**, (24), 2521-2523.
- (115) Palomo, J. M. *RSC Adv.* **2014**, *4* (62), 32658-32672.
- (116) Mäde, V.; Els-Heindl, S.; Beck-Sickinger, A. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1197-1212.
- (117) Sun, X.; Li, Y.; Liu, T.; Li, Z.; Zhang, X.; Chen, X. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *110-111* (3), 38-51.
- (118) Kopka, K.; Benešová, M.; Bařinka, C.; Haberkorn, U.; Babich, J. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 17S-26S.
- (119) Perner, S.; Hofer, M. D.; Kim, R.; Shah, R. B.; Li, H.; Möller, P.; Hautmann, R. E.; Gschwend, J. E.; Kuefer, R.; Rubin, M. A. *Hum. Pathol.* **2007**, *38* (5), 696-701.
- (120) Hillier, S. M.; Maresca, K. P.; Femia, F. J.; Marquis, J. C.; Foss, C. A.; Nguyen, N.; Zimmerman, C. N.; Barrett, J. A.; Eckelman, W. C.; Pomper, M. G.; Joyal, J. L.; Babich, J. W. *Cancer Res.* **2009**, *69* (17), 6932-6940.
- (121) Maresca, K. P.; Hillier, S. M.; Femia, F. J.; Keith, D.; Barone, C.; Joyal, J. L.; Zimmerman, C. N.; Kozikowski, A. P.; Barrett, J. A.; Eckelman, W. C.; Babich, J. W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (2), 347-357.
- (122) Afshar-Oromieh, A.; Haberkorn, U.; Eder, M.; Eisenhut, M.; Zechmann, C. M. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *39* (6), 1085-1086.
- (123) Kratochwil, C.; Giesel, F. L.; Stefanova, M.; Bene ova, M.; Bronzel, M.; Afshar-Oromieh, A.; Mier, W.; Eder, M.; Kopka, K.; Haberkorn, U. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (8), 1170-1176.
- (124) Kratochwil, C.; Afshar-Oromieh, A.; Kopka, K.; Haberkorn, U.; Giesel, F. L. *Semin. Nucl. Med.* **2016**, *46* (5), 405-418.
- (125) Benesová, M.; Schäfer, M.; Bauder-Wüst, U.; Afshar-Oromieh, A.; Kratochwil, C.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Kopka, K.; Eder, M. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (6), 914-920.
- (126) Benešová, M.; Bauder-Wüst, U.; Schäfer, M.; Klika, K. D.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Kopka, K.; Eder, M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (5), 1761-1775.
- (127) Yadav, M. P.; Ballal, S.; Bal, C.; Sahoo, R. K.; Damle, N. A.; Tripathi, M.; Seth, A. *Clin. Nucl. Med.* **2020**, *45* (1), 19-31.
- (128) Kratochwil, C.; Bruchertseifer, F.; Giesel, F. L.; Weis, M.; Verburg, F. A.; Mottaghy, F.; Kopka, K.; Apostolidis, C.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (12), 1941-1944.
- (129) Pandey, M. K.; Byrne, J. F.; Jiang, H.; Packard, A. B.; DeGrado, T. R. *Am. J. Nucl. Med. Mol.*

*Imaging* **2014**, 4 (4), 303-310.

- (130) Chen, Y.; Pullambhatla, M.; Foss, C. A.; Byun, Y.; Nimmagadda, S.; Senthamizhchelvan, S.; Sgouros, G.; Mease, R. C.; Pomper, M. G. *Clin. Cancer Res.* **2011**, 17 (24), 7645-7653.
- (131) Cardinale, J.; Schäfer, M.; Benesova, M.; Bauder-Wüst, U.; Leotta, K.; Eder, M.; Neels, O. C.; Haberkorn, U.; Giesel, F. L.; Kopka, K. *J. Nucl. Med.* **2017**, 58 (3), 425-431.
- (132) Euranto, E. K. Dans *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters (1969)*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, **1969**; 505-588.

## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

### General remarks

All non-aqueous reactions involving air or moisture sensitive compounds were run under an inert atmosphere (argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques.<sup>1</sup> All glassware was stored in the oven and/or was flame dried under vacuum prior to use. Anhydrous solvents were obtained either by distillation over potassium/benzophenone (THF, ether), over calcium hydride (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pyridine and acetonitrile). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F254). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomolybdic acid, iodine, or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle) of the indicated solvent system according to standard technique.<sup>2</sup> Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR or Agilent Cary 630 FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm<sup>-1</sup>). Nuclear magnetic resonance spectra (<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>11</sup>B, <sup>13</sup>C, HSQC, COSY) were recorded on a Bruker Avance III HD 300 or a 400 MHz Bruker AVANCE NEO. Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sext = sextuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration. Chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. Chemical shifts for <sup>19</sup>F NMR spectra are recorded in parts per million from trichlorofluoromethane. Chemical shifts for <sup>11</sup>B NMR spectra are recorded in parts per million from boron trifluoride diethyl etherate. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY and HSQC experiments. High resolution mass spectra were performed at Université de Sherbrooke. Chemical purity was determined by analysis of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F and <sup>11</sup>B (if applicable) NMR spectra.

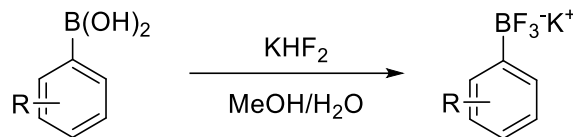
---

<sup>1</sup> Shiver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition; Wiley: New York, **1986**, 336.

<sup>2</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

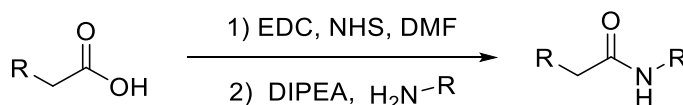
## Experimental Procedures

### General procedure A



Experimental procedure of Robidas & co-workers was followed.<sup>3</sup> The boronic acid (6.05 mmol) was dissolved in 10 mL of methanol. In another container, potassium bifluoride (20.2 mmol, 3.3 equiv) was dissolved in 5.4 mL of water. The potassium bifluoride solution was added dropwise to the other container under strong stirring. After an hour of stirring at room temperature, the solution was transferred to a round bottom flask and the solvents were evaporated. The flask was washed with several pipettes of warm acetone and the solution was evaporated. The solid thus obtained was dissolved completely in warm acetone and filtered on cotton. Evaporation of the solvent provided the pure product.

### General procedure B



To a solution of carboxylic acid (19.1  $\mu$ mol, 2.50 equiv) in DMF (200  $\mu$ L) at 0°C was added EDC (19.1  $\mu$ mol, 2.50 equiv) and NHS (19.1  $\mu$ mol, 2.50 equiv). The solution was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The amine (7.62  $\mu$ mol, 1.00 equiv) and *N,N,N*-diisopropylethylamine (45.7  $\mu$ mol, 6.00 equiv) were added and the reaction was stirred for 2 h.

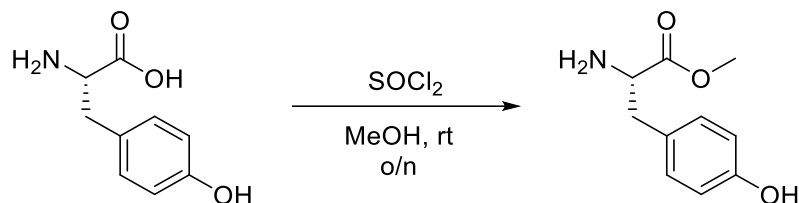
Purification method 1: Water (100  $\mu$ L) was added to the solution and injected in semi-preparative HPLC

Purification method 2: Water was added to the solution. Extracted with DCM then washed with 2M HCl (2x) and brine (2x) to obtain the pure product.

<sup>3</sup> Robidas, R.; Guérin, V.; Provençal, L.; Echeverria, M.; Legault, C. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19* (23), 6420-6423.

## Preparation of nucleophile Chapter 1

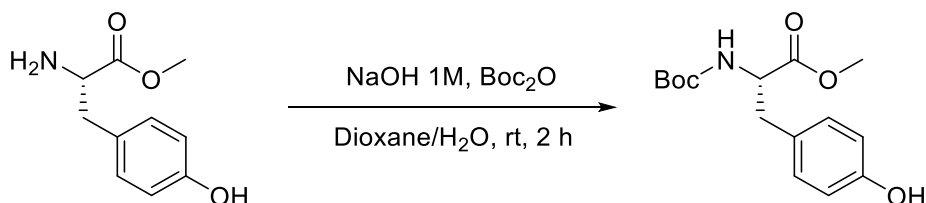
### L-Tyrosine methyl ester **75a**



Experimental procedure of Ju and coworkers was followed.<sup>4</sup> Compound **75a** was obtained (4.31 g, 22.1 mmol) as a white powder in 100% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (dd,  $J$  = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J$  = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J$  = 14.7, 7.4 Hz, 1H).

### N-Boc-L-tyrosine methyl ester **75b**



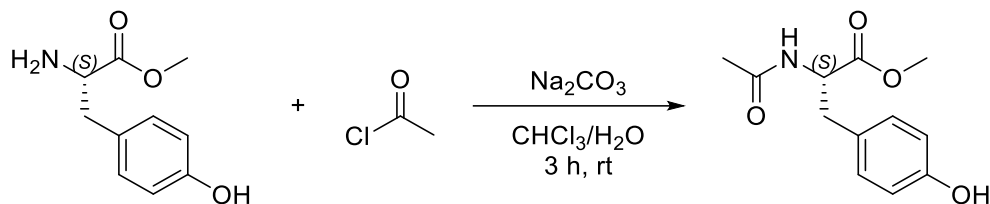
L-Tyrosine methyl ester **75a** (1.50 g, 7.68 mmol) was dissolved in a mixture of dioxane/water (38 mL/19 mL), followed by the addition of 19 mL of NaOH (1M). Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.84 g, 8.45 mmol) was then added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2h. The reaction mixture was extracted by EtOAc (3x20 mL). The aqueous phase was acidified with HCl (1M) until pH reached 4 and extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using MeOH and DCM (1:19) to yield the compound as a white solid (1.02 g, 45%).

The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>4</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.13 – 2.94 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

<sup>4</sup> Ju, T.; Hu, D.; Xiang, S. H.; Guo, J. *Bioorg. Chem.* **2016**, 68, 105-111.

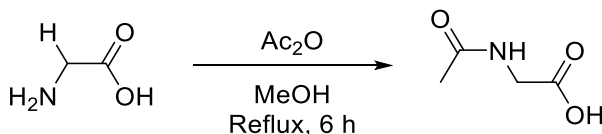
### *N*-Acetyl-l-tyrosine methyl ester **75c**



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>5</sup> Compound **75c** was obtained (510 mg, 2.16 mmol) as a white powder in 39% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.86 (dt,  $J$  = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J$  = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J$  = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

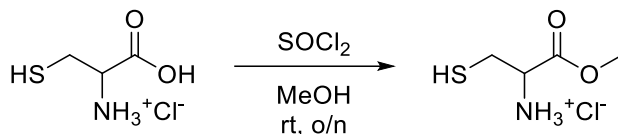
### *N*-Acetylglycine **81**



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>6</sup> Compound **81** was obtained (6.24 g, 53.3 mmol) as a white powder in 100% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  3.89 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

### *L*-Cysteine methyl ester



$\text{SOCl}_2$  was added dropwise (0.42 mL, 5.69 mmol) to a suspension of *L*-cysteine (1.00 g, 5.69 mmol) in anh. MeOH (10 mL) under an Ar atmosphere. The resulting solution was stirred for 16h at rt. The solvents

<sup>5</sup> Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Subbaraju, G. V. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2006**, 45 (4), 1063-1066.

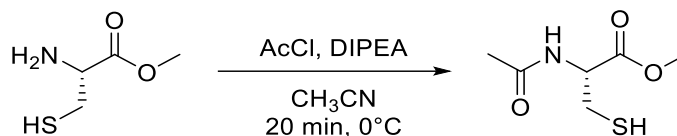
<sup>6</sup> Naturale, G.; Lamblin, M.; Commandeur, C.; Felpin, F. X.; Dessolin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 29, 5774-5788.

were concentrated under vacuum. The crude solid obtained was washed with Et<sub>2</sub>O to give the product as a white solid (0.98 g, 100%).

The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 4.34 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H).

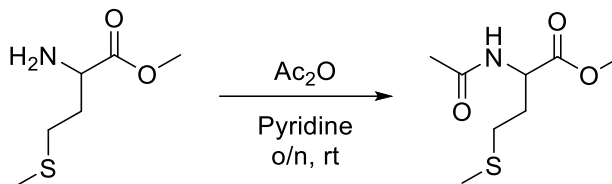
#### *N*-Acetyl-L-cysteine methyl ester **79**



The title compound was obtained using a reported procedure and using **L-Cysteine methyl ester**.<sup>8</sup> Compound **79** was obtained (523 mg, 2.88 mmol) as a white powder in 14% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 4.74 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14.0, 8.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H).

#### *N*-Acetyl-L-methionine methyl ester **93**



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>9</sup> Compound **93** was obtained (540 mg, 2.66 mmol) as a white powder in 53% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.12 (s, 1H), 4.72 (td, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.60 – 2.41 (m, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H).

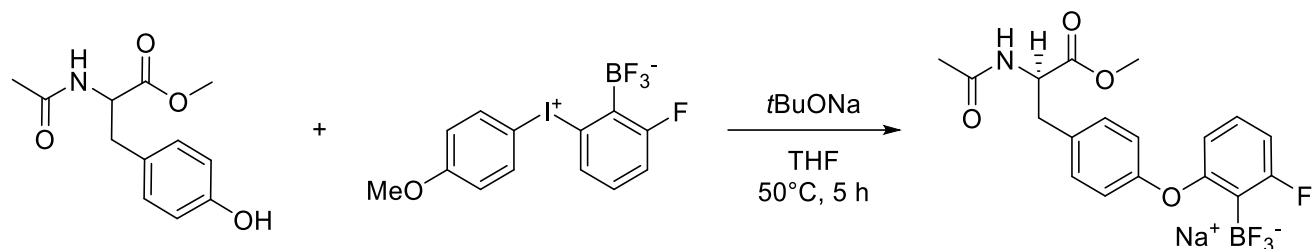
<sup>7</sup> Juvekar, V.; Kim, K.-T.; Gong, Y.-D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, 38 (1), 54-62.

<sup>8</sup> Aroyan, C. E.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (2), 256-257.

<sup>9</sup> Foster, M. S.; Oldham, C. D.; May, S. W. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22 (3), 283-293.



**Sodium (R)-2-(4-(2-acetamido-3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)-6-fluorophenyltrifluoroborate 76c**



To a solution of Ac-Tyr-OMe **75c** (230 mg, 969  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3.23 mL) was added Sodium *tert*-butanoate (107 mg, 1.11 mmol). The solution was stirred for 20 min then Zwitterion iodonium **37b** (422 mg, 1.07 mmol) was added. The solution was heated at 50°C and stirred for 5 h. The solution was cooled at room temperature and dichloromethane was added. The suspension was soniqued and cooled at -10°C for 1 h. The solution was filtered, and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give the crude compound as a yellowish oil (252 mg, 62%).

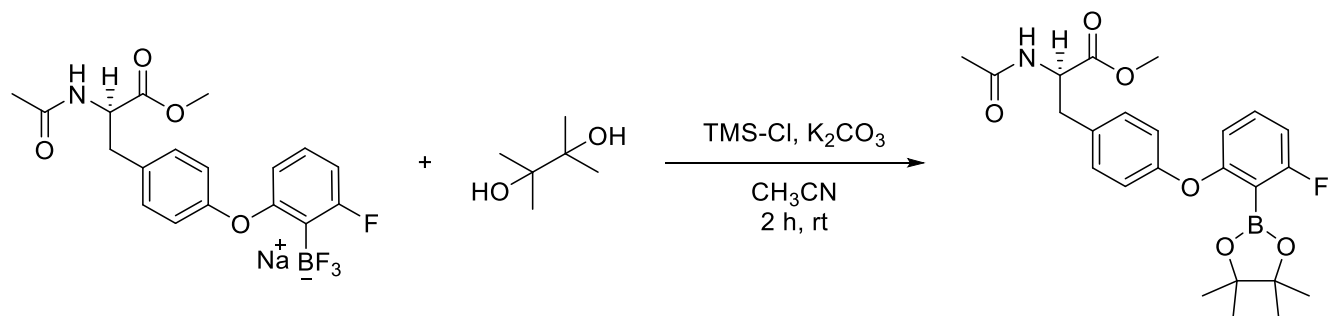
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.81 (dd,  $J$  = 11.4, 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.06 (dd,  $J$  = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H).

**$^{19}\text{F}$  NMR** (283 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  -107.20 (qdd,  $J$  = 12.8, 9.5, 6.6 Hz), -137.62 – -138.63 (m).

**$^{11}\text{B}$  NMR** (96 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  2.76 (s).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  173.7, 173.2, 159.8, 131.1, 131.0, 129.3, 129.2, 118.8, 116.6, 111.6, 111.3, 55.5, 52.7, 37.7, 22.3.

**Methyl (R)-2-acetamido-3-(4-(3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)phenyl)propanoate 78**



To a suspension of the trifluoroborate compound **76c** (100 mg, 229  $\mu\text{mol}$ ), potassium carbonate (63 mg, 457  $\mu\text{mol}$ ) and pinacol (32 mg, 274  $\mu\text{mol}$ ) in acetonitrile (3.3 mL) was added dropwise trimethylsilyl

chloride (58  $\mu$ L, 457  $\mu$ mol). The solution was stirred for 2 h. Et<sub>2</sub>O was added and the suspension was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using AcOEt and Hexane (8:2) to yield the compound as a white solid (57 mg, 55%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.39 (td, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 – 6.80 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.23 (s, 12H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  -104.71 – -104.81 (m).

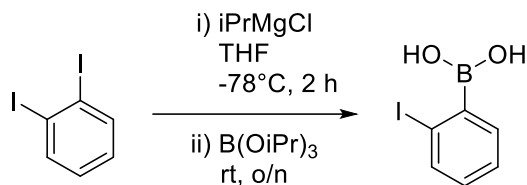
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  30.80 (br).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  173.5, 173.2, 158.2, 133.9, 133.7, 133.0, 131.5, 119.1, 115.8, 111.6, 111.2, 85.57, 55.5, 52.7, 37.7, 25.0, 22.3.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3297, 2979, 1744, 1666, 1505, 1222, 1213, 993, 750.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BFNO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 458.2149, found 458.2152.

## 2-Iodophenylboronic acid 65

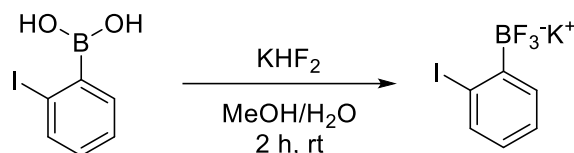


The title compound was obtained using a reported procedure with slight modification.<sup>3</sup> 1,2-Diiodobenzene (5.00g, 14.9 mmol) was dissolved in 99 mL of THF and the solution was cooled to -78°C. Isopropyl magnesium chloride (1.5 M in THF, 10.5 mL, 15.7 mmol) was added dropwise to this solution, so that the reaction mixture was kept below -70°C. The mixture was stirred at that temperature for 2 h, and then triisopropylborate (10.5 mL, 44.6 mmol) was added. The solution was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. HCl (10% aq, 40 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 60 mL). The combined organic phases were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with Hexane:AcOEt (8:2) to give a white solid (2.70 g, 73%). The product was isolated as a mixture of boroxine (B) and boronic acid (A) in a 1:3 ratio.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.40 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, B), 8.04 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, B), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 2H, A), 7.50 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, B), 7.42 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, A), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, B), 7.14 (dd, *J* = 5.8, 1.9 Hz, 1H, A), 5.18 (s, 2H).

$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  29.09 (s).

### 2-Iodophenyltrifluoroborate **66a**



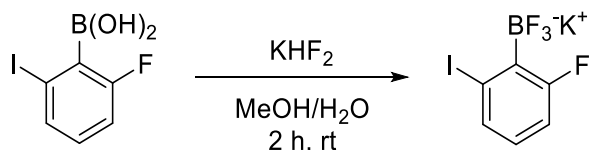
Following **General procedure A**, compound **66a** was obtained (3.38 g, 10.9 mmol) as a white powder in 100% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>3</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -143.3 (dd,  $J$  = 99.3, 44.8 Hz).

$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.45 (q,  $J$  = 50.6 Hz).

### 2-Fluoro-6-iodophenyltrifluoroborate **66b**



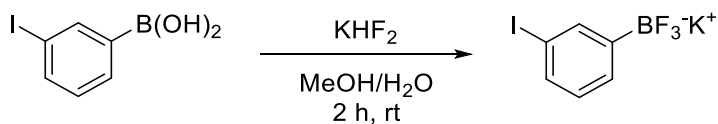
Following **General procedure A**, compound **66b** was obtained (2.47 g, 7.52 mmol) as a white powder in 100% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>3</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.69 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  -103.31 – -103.48 (m), -137.28 – -138.00 (m).

$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  2.14 (q,  $J$  = 49.9 Hz).

### 3-Iodophenyltrifluoroborate **132**



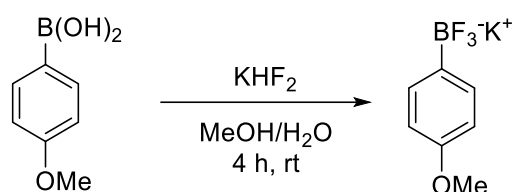
Following **General procedure A**, compound **132** was obtained (493 mg, 2.2 mmol) as a white powder in 100% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 7.84 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 16.5, 7.6 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ -143.39 (d, *J* = 74.6 Hz).

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 2.76 (q, *J* = 54.4 Hz).

#### 4-Methoxyphenyltrifluoroborate **67**



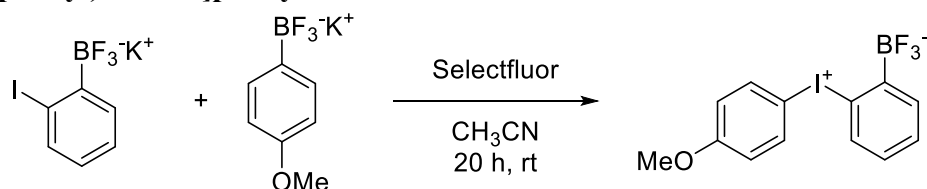
Following **General procedure A**, compound **67** was obtained (3.00 g, 14.0 mmol) as a white powder in 85% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ -142.69 – -143.57 (m).

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 4.14 (m).

#### 2-[(4-Methoxyphenyl)iodonio]phenyltrifluoroborate **37a**



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>3</sup> Compound **37a** was obtained (1.90 g, 5.04 mmol) as a white powder in 84% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

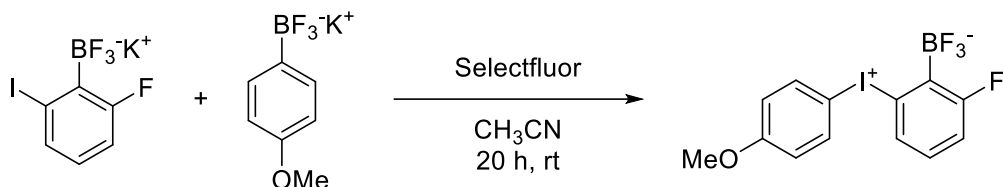
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ -138.98 (dd, *J* = 93.7, 42.2 Hz).

<sup>10</sup> Cho, Y. A.; Kim, D. S.; Ahn, H. R.; Canturk, B.; Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* **2009**, 11 (19), 4330-4333.

$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Acetonitrile- $d_3$ )  $\delta$  2.39 (q,  $J$  = 48.6 Hz).

### 2-Fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)iodonio]phenyltrifluoroborate **37b**



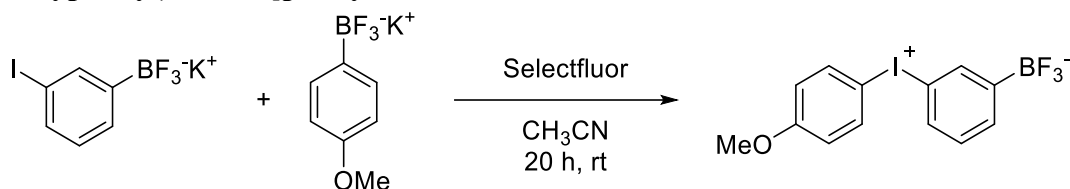
The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>3</sup> Compound **37b** was obtained (1.58 g, 4.02 mmol) as a white powder in 86% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 4H), 6.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  -101.08 (q,  $J$  = 8.1 Hz), -135.11 – -135.82 (m).

$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  2.33 (d,  $J$  = 58.1 Hz).

### 3-[(4-Methoxyphenyl)iodonio]phenyltrifluoroborate **133**



The trifluoroborate salt **133** (1.04 g, 3.4 mmol), selectfluor (1.19 g, 3.4 mmol, 1 equiv) and the trifluoroborate salt **67** (0.73 g, 3.4 mmol, 1 equiv) were dissolved in 30 mL of acetonitrile. The solution was stirred for 20 hours at room temperature. The solvent was evaporated completely. The solid was triturated with ethyl acetate and water. The solid was then solubilized methanol, dried with  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to give a white solid (867 mg, 61%). **Mp** 153-158°C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 34.4 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -139.32 – -140.39 (m).

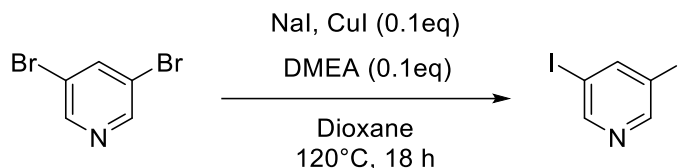
$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.63 – -0.41 (m).

$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  161.8, 137.5, 137.2, 134.3, 131.9, 130.2, 119.7, 117.4, 108.2, 56.0.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3047, 2941, 2842, 1571, 1485, 1258, 1176, 991, 956.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>3</sub>IONa<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 400.9794, found 400.9802

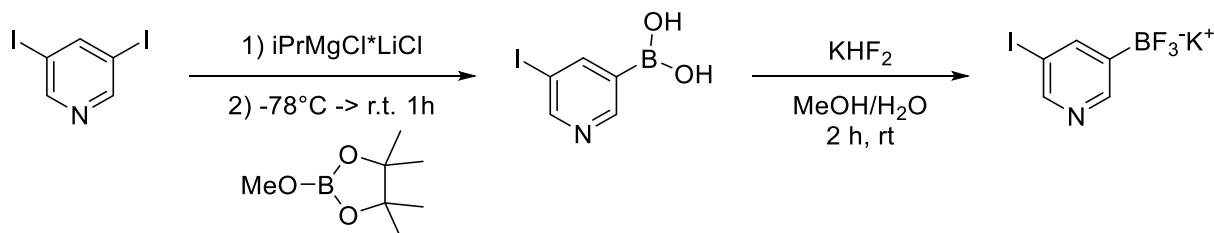
### 3,5-Diiodopyridine **135**



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>11</sup> Compound **135** was obtained (1.12 g, 3.38 mmol) as a white powder in 81% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.75 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 8.36 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H).

### 5-Iodopyridin-3-yltrifluoroborate **136**



A flame dried and argon-flushed 100 mL flask was charged with 3,5-diiodopyridine **135** (1.41 g, 4.26 mmol) and THF (28.5 mL) was added. The solution was cooled to -78°C, and *i*PrMgCl·LiCl solution (4.49 mL, 0.95 M, 1.0 equiv) was added dropwise. The yellowish solution was then stirred for 2 h. Methoxypinacol borate was then added to the solution dropwise at -78°C. The mixture was then allowed to reheat slowly at room temperature and stirred overnight. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was then added and stirred for 30 min. The desired product was extracted from the aqueous phase with Et<sub>2</sub>O (3x40mL). The organic phase was dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to give pale yellow solide (889 mg, 84% crude)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 – 8.44 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

Following **General procedure A**: In plastic flask, the crude product was solubilised in MeOH (5.7 mL). A solution of KHF<sub>2</sub> (959 mg, 12.4 mmol, 3.50 equiv) in water (3.2 mL) was added to the solution of

<sup>11</sup> Ranjani, G.; Nagarajan, R. *Org. Lett.* **2017**, *19* (15), 3974-3977.

boronic acid. The reaction was stirred for 4 h. The solution was concentrated under reduce pressure. The flask was washed with several pipettes of warm acetone and the solution was evaporated. The solid thus obtained was dissolved completely in warm acetone and filtered on cotton. The product was dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure to afford white crystals (958 mg, 87%). **Mp** 272°C (degradation)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -139.82 (d, *J* = 73.1 Hz).

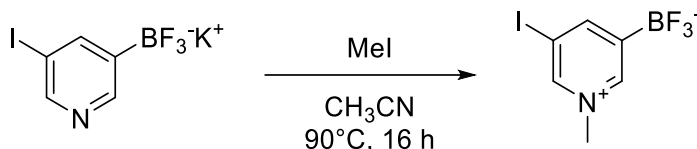
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.16 (q, *J* = 51.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 151.5, 150.3, 148.3.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3035, 1223, 958, 933.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>3</sub>INa<sup>+</sup> [M + H + Na - K]<sup>+</sup> 295.9326, found 295.9325

#### (5-Iodo-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)trifluoroborate **137**



To a solution of pyridine **136** (100 mg, 322 μmol) in acetonitrile (210 μL) was added methyl iodide (80 μL, 1.29 mmol). The solution was heated to reflux for 16h under argon atmosphere. The solution was cooled to room temperature, filtrated and concentrated under reduced pressure. A minimum of methanol was added and Et<sub>2</sub>O was added until precipitation of the product. The product was cooled at -10°C for 10 min. The product was filtered on Celite® and the solid was recovered by dissolving it in acetonitrile. The product was concentrated under reduced pressure to afford a white powder (34 mg, 37%)

The product can also be purified with flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (9:1). **Mp** 195-200°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.11 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.23 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -140.06 – -141.14 (m).

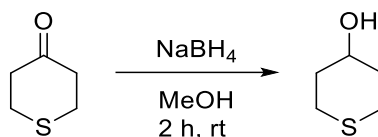
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.49 (s).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, DMSO) δ 154.6, 147.7, 145.7, 47.0.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3028, 1232, 1191, 1001.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BF<sub>3</sub>INa<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 309.9482, found 309.9482

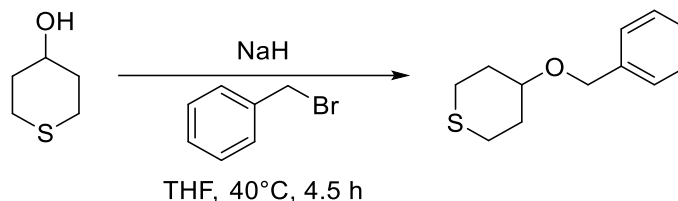
### Tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-ol



Sodium borohydride (358 mg, 9.47 mmol) was slowly added to a solution of tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-one (1.00 g, 8.61 mmol) in methanol (9 mL) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) was added. The product was extracted with AcOEt (4x15 mL). The combined organic phases were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The product was obtained as pure solid (1.02 g, 100%). The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.66 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.60 (ddd, *J* = 13.6, 10.1, 2.8 Hz, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.71 (dtd, *J* = 13.0, 9.6, 3.3 Hz, 2H), 1.41 (s, 1H).

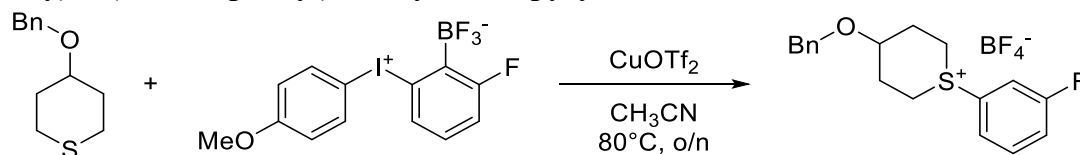
### 4-(Benzyloxy)tetrahydro-2*H*-thiopyran **106**



The title compound was obtained using a reported procedure using Tetrahydro-2*H*-thiopyran.<sup>13</sup> Compound **106** was obtained (156 mg, 744 μmol) as a colorless oil in 44% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.31 (m, 6H), 4.55 (s, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 2.97 – 2.73 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 2H).

### 4-(Benzyloxy)-1-(3-fluorophenyl)hexahydrothiopyrylium **108**



<sup>12</sup> McNerney, B.; Whittlesey, B.; Cordes, D. B.; Krempner, C. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20 (46), 14959-14964.

<sup>13</sup> Nagao, Y.; Nishijima, H.; Iimori, H.; Ushirogouchi, H.; Sano, S.; Shiro, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611 (1-2), 172-177



To a solution of 4-(benzyloxy)tetrahydro-2H-thiopyran **106** (28 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) in acetonitrile (450  $\mu\text{L}$ ) was added copper bistriflate (2.5 mg, 6.7  $\mu\text{mol}$ ). The zwitterion iodonium (58.5 mg, 148  $\mu\text{mol}$ ) was then added and the mixture was heated to 80°C and stirred overnight. The mixture was cooled then Et<sub>2</sub>O was added. The suspension was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via cold recrystallisation using pentane:MeOH to give the product as a yellowish oil at room temperature (15 mg, 29%).

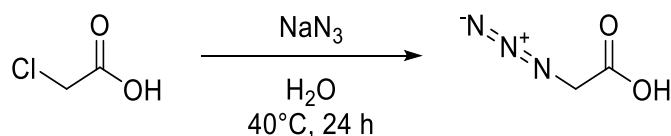
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 4.05 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 3.5 Hz, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 2H), 3.79 (tt, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  -108.93 – -109.07 (m), -154.59 (s).

**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  -1.14.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FOS [M]<sup>+</sup> 303.1213, found 303.1219.

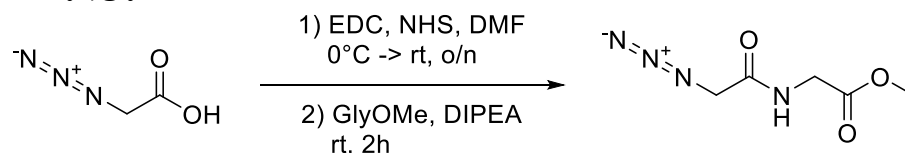
## 2-Azidoacetic acid



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>14</sup> **2-Azidoacetic acid** was obtained (1.78 g, 15.0 mmol) as a colorless liquid in 69% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.26 (br, 1H), 3.98 (s, 2H).

## Methyl (2-azidoacetyl)glycinate **124**



**General procedure B** was used with slight modification to obtain the compound **124** (156 mg, 744  $\mu\text{mol}$ , 11% yield) as a colorless oil from 2-azidoacetic acid (500 mg, 4.21 mmol, 1.50 equiv) and glycine methyl

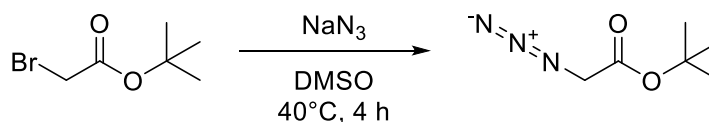
<sup>14</sup> Williamson, J.; Smith, E.; Scheerer, J. *Synlett* **2017**, 28 (10), 1170-1172.

ester (352 mg, 2.80 mmol, 1.00 equiv). The product was obtained with the liquid-liquid extraction purification. The crude product was used without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.05 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3319, 2957, 2104, 1742, 1664, 1530, 1203, 1181.

### ***tert*-Butyl 2-azidoacetate **126****

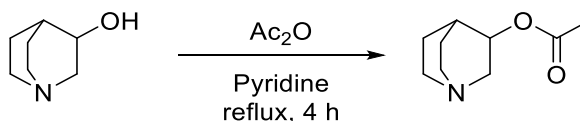


The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>15</sup> Compound **126** was obtained (543 mg, 3.44 mmol) as a colorless liquid in 67% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  3.74 (s, 1H), 1.50 (s, 5H).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 2981, 2934, 2102, 1737, 1223, 1149.

### **3-Acetoxyquinuclidine **114c****



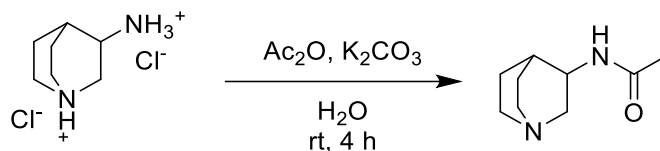
The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>16</sup> Compound **114c** was obtained (940 mg, 5.58 mmol) as a colorless liquid in 71% yield. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.89 – 4.69 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 14.7, 8.5 Hz, 1H), 3.02 – 2.64 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (q, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.86 (dq, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 0H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.30 (m, 1H).

<sup>15</sup> Dou, D.; He, G.; Li, Y.; Lai, Z.; Wei, L.; Alliston, K. R.; Lushington, G. H.; Eichhorn, D. M.; Groutas, W. C. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18* (3), 1093-1102.

<sup>16</sup> Bodor, N.; Kaminski, J. J. *J. Med. Chem.* **1980**, *23* (5), 566-569.

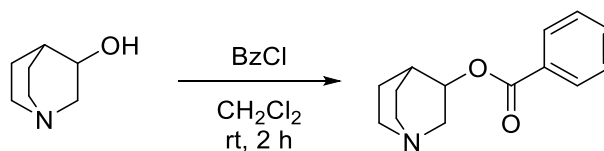
### 3-Acetamidoquinuclidine 114e



To a solution of 3-aminoquinuclidine dihydrochloride (500 mg, 2.51 mmol) in water (25 mL) was added potassium carbonate (382 mg, 2.76 mmol). The solution was stirred for 5 min., then acetic anhydride (285  $\mu$ L, 3.01 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h. An aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL) was added and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 30 mL). The combined organic phases were concentrated under reduced pressure. To obtain a higher purity, the crude product was dissolved in AcOEt (20 mL) and washed with  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine. The characterization data are consistent with those reported in the literature.<sup>17</sup>

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 3.02 (ddd,  $J$  = 13.9, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.37 (dd,  $J$  = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 1H).

### 3-Benzoylquinuclidine 114f



The title compound was obtained using a reported procedure.<sup>18</sup> Compound **114f** was obtained (400 mg, 1.73 mmol) as a colorless liquid in 44% yield. Instead of purification via distillation, a flash chromatography over silica gel eluting with DCM was performed to obtain the title product. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

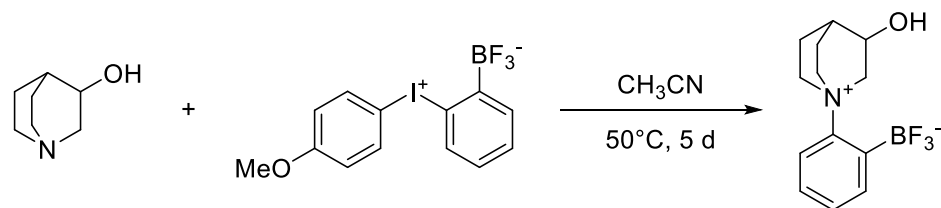
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{Chloroform}-d$ )  $\delta$  8.05 (dt,  $J$  = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (td,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 5.14 – 5.02 (m, 0H), 3.40 (dd,  $J$  = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 3.13 – 2.77 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 1H).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 2870, 1709, 1269, 1112, 708.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  232.1343, found 232.1341.

<sup>17</sup> Odžak, R.; Primožić, I.; Tomić, S. *Croat. Chem. Acta* **2007**, 80 (1), 101-107.

<sup>18</sup> Abood, L. G. Agonists and antagonists to nicotine as smoking deterrents. 4,835,162, **1989**.

**(2-(3-Hydroxyquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115b**

The iodonium zwitterion **37a** (1.34 g, 3.55 mmol), 3-quinuclidinol (902 mg, 7.09 mmol) were dissolved in 4.4 mL of acetonitrile. The solution was stirred for 5 days at 50°C. Dichloromethane (10 mL) and activated charcoal were added to the solution at room temperature. The solution was stirred for 10 min., then filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (19:1) to give the product as a yellowish solid (628 mg, 65%). **Mp** 165-170°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.02 – 7.89 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 4.63 (dddd, *J* = 12.8, 8.3, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 2H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.90 (dddt, *J* = 12.1, 9.5, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 1H), 2.26 (qt, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (ddt, *J* = 13.7, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H).

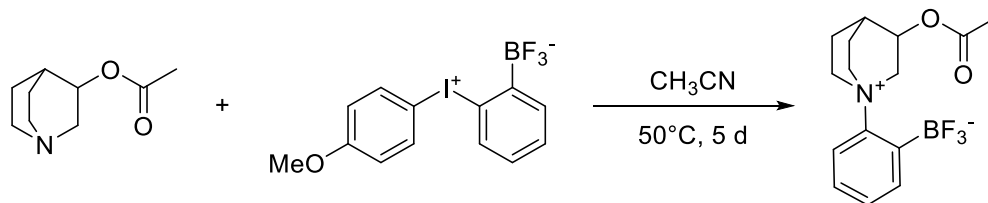
**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ -133.22 – -134.51 (m).

**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 2.88 (q, *J* = 49.2, 48.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 151.2, 139.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 129.7, 129.0, 119.3, 68.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 66.6, 59.7 (q, *J* = 2.8 Hz), 58.40 (q, *J* = 4.9 Hz), 28.3, 23.6, 20.0.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3520, 3072, 2952, 2887, 1154, 1012, 989, 934.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>3</sub>NONa<sup>+</sup> [*M* + Na]<sup>+</sup> 294.1253, found 294.1259.

**(2-(3-Acetoxyquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115c**

The iodonium zwitterion **37a** (50 mg, 132 μmol), 3-acetoxyquinuclidine (45 mg, 265 μmol) were dissolved in 333 μL of acetonitrile. The solution was stirred for 5 days at 50°C. Diethyl ether was added until precipitation of the product was observed. The suspension was filtered over Celite®, and the filtrate was discarded. The remaining solid was recovered by dissolving with dichloromethane, then the solution

was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, eluting with EtOAc:MeOH (49:1) to give the product as a white solid (44 mg, 53%). **Mp** 162-170°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 5.17 (ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 13.7, 8.6 Hz, 1H), 4.20 – 3.96 (m, 4H), 2.45 (tt, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 5H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -131.76 – -132.71 (m).

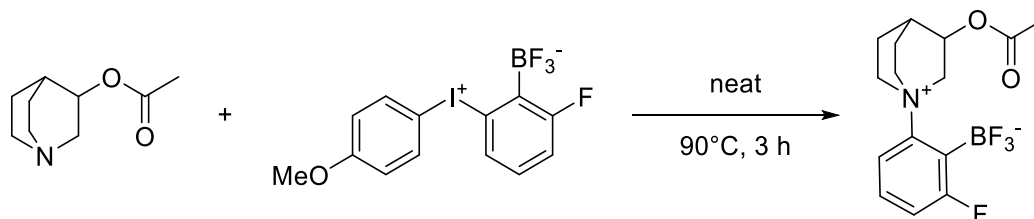
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 2.60 (q, *J* = 46.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 171.2, 150.3, 139.0 (q, *J* = 3.9 Hz), 129.70, 128.62, 119.30, 118.26, 68.98, 64.4 (q, *J* = 4.1 Hz), 59.0 (q, *J* = 3.3 Hz), 58.1 (q, *J* = 3.9 Hz), 24.82, 22.73, 21.01, 20.03, 2.09, 1.81, 1.54, 1.26, 0.99, 0.71, 0.43.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3374, 2966, 1736, 1241, 1157, 1020, 982, 931.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [*M* + Na]<sup>+</sup> 336.1353, found 336.1366.

### (2-(3-Acetoxyquinuclidin-1-ium-1-yl)-6-fluorophenyl)trifluoroborate 115g



The iodonium zwitterion **37a** (105 mg, 265 μmol), 3-acetoxyquinuclidine (90 mg, 529 μmol) were stirred at 90°C for 3h. Ethyl acetate was added until precipitation of the product was observed, and the mixture was soniqued. The solution was filtered on Celite® then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with AcOEt:MeOH (49:1) to give the product as a white solid (29 mg, 17%). **Mp** 179-183°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.15 – 3.91 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.06 (s, 5H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -95.42 – -95.97 (m), -128.62 – -129.59 (m).

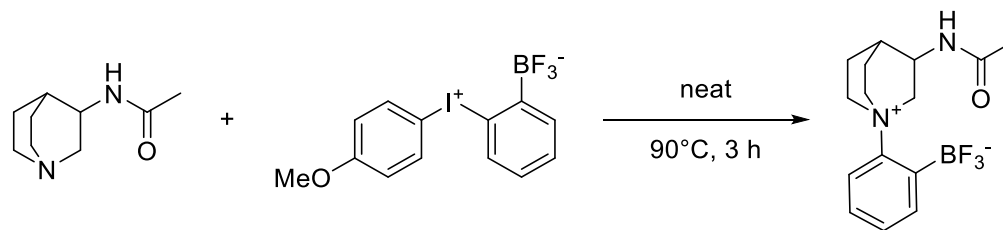
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 2.07 (q, *J* = 44.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 171.3, 170.8, 170.8, 167.6, 151.1 (d, *J* = 12.9 Hz), 129.7, 129.6, 115.7, 69.1, 65.4 (q, *J* = 4.3 Hz), 60.3 (q, *J* = 3.0 Hz), 59.5 (q, *J* = 4.25 Hz), 25.1, 22.9, 21.1, 20.2.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3081, 2972, 1728, 1241, 1013, 923, 898.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 354.1259, found 354.1273.

**(2-(3-Acetamidoquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115e**



The iodonium zwitterion **37a** (100 mg, 265  $\mu$ mol), 3-acetamidoquinuclidine (89 mg, 529  $\mu$ mol) were stirred at 90°C for 3h. Ethyl acetate was added, and the mixture was sonicated. The solution was filtered on Celite® then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with AcOEt:MeOH (9:1) to give the product as a white solid (29 mg, 17%). **Mp** 179-183°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.94 (dd,  $J$  = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 2H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 4.21 – 4.00 (m, 4H), 3.86 (dt,  $J$  = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 2.19 (tt,  $J$  = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -133.39 (d,  $J$  = 69.3 Hz).

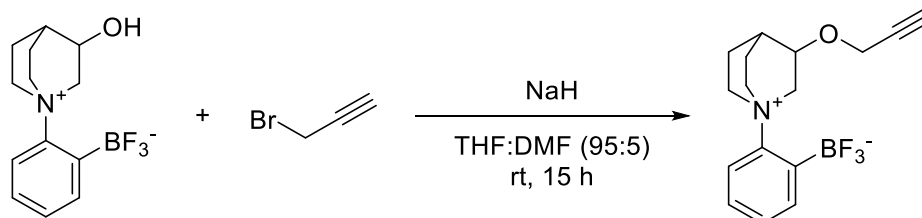
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.86 (d,  $J$  = 52.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  172.2, 149.6, 137.92 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 128.47, 127.72, 117.88, 63.37 (q,  $J$  = 4.0 Hz), 57.89 (q,  $J$  = 3.9 Hz), 57.45 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 48.5, 48.2, 47.9, 47.6, 47.3, 47.0, 46.8, 46.3, 24.6, 23.4, 21.0, 19.4.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3573, 3374, 3277, 3108, 3062, 2965, 2888, 1650, 1567, 1156, 991, 939.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>ONa<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 335.1513, found 335.1526.

**(2-(3-(Prop-2-yn-1-yloxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 120**



The quinuclidinium alcohol **115b** (150 mg, 553  $\mu$ mol) and 60% NaH (27 mg, 664  $\mu$ mol) were added under inert atmosphere in THF (1.3 mL). The solution was stirred for 45 min. The propargyl bromide (179  $\mu$ L, 1.66mmol) was added dropwise at 0°C. DMF (130  $\mu$ L) is added to the solution and stirred for

15 h. Water was added and the desired product was extracted with dichloromethane, dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (49:1) to give the product as a beige powder (136 mg, 80%). **Mp** 161-164°C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -125.39 – -138.46 (m).

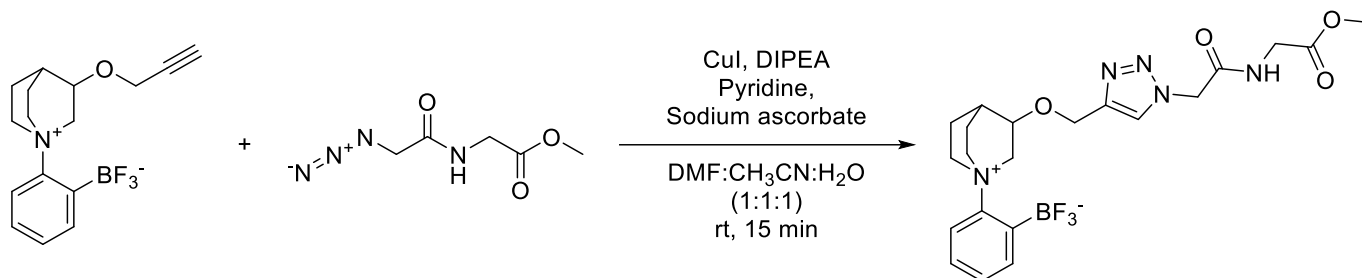
**<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 1.95 (q, *J* = 46.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 149.6, 138.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 128.7, 127.7, 118.4, 79.5, 75.2, 72.6, 64.1 (q, *J* = 4.2 Hz), 58.4 (q, *J* = 3.5 Hz), 57.2 (q, *J* = 4.6 Hz), 55.9, 48.9, 23.7, 21.9, 18.9.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3261, 3064, 2884, 1150, 998, 986, 933.

**HRMS** (ESI+): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BF<sub>3</sub>NONa<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 332.1407, found 334.1408.

**(2-(3-((1-(2-((2-Methoxy-2-oxoethyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 125**



The azide **124** (7.5 mg, 43.6 μmol) was dissolved in a mixture of DMF, acetonitrile and water (1:1:1, 1.63 mL). The pyridine (352 μL, 4.36 mmol) and DIPEA (1.52 mL, 8.71 mmol) were added to the solution, then we add copper iodide (166 mg, 0.87 mmol) and sodium ascorbate (1.73 g, 8.71 mmol). The quinuclidinium alkyne **120** (13.5 mg, 43.6 μmol) was then added in last. The reaction was stirred for 15 minutes and filtered on Celite®. The filtrate was dried with MgSO<sub>4</sub>, then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (95:5 to 90:10) to give the product as a beige powder (5.2 mg, 25%). The product can be recrystallised with CD<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O for higher purity.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.96 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.71 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (dt, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.33 (ddq, *J* = 16.6, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 7H).

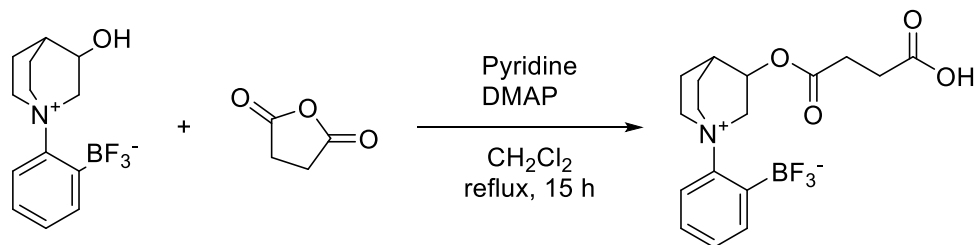
**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -132.38 (dd, *J* = 86.6, 39.4 Hz).

**<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 2.62 (q, *J* = 47.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 169.8, 166.1, 149.7, 144.4, 138.2 – 137.9 (m), 128.7, 127.6, 125.1, 118.4, 72.9, 64.5 – 64.2 (m) 61.8, 58.6 – 58.3 (m), 7.4 – 57.1 (m), 51.8, 51.8, 40.8, 23.8, 21.9, 18.9.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [*M* + Na]<sup>+</sup> 504.2004, found 504.2000.

**(2-(3-((3-Carboxypropanoyl)oxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 117**



The quinuclidinium alcohol **115b** (304 mg, 1.12 mmol), the succinic anhydride (224 mg, 2.24 mmol), the DMAP (6.8 mg, 56 μmol) and the pyridine (100 μL, 1.23 mmol) were added to dichloromethane (3.7 mL). The solution was then stirred at 50°C for 15h. A saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was then added and the aqueous phase was washed with dichloromethane. The aqueous phase was acidified (pH<2) with HCl. The product was extracted with dichloromethane, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The compound **117** was obtained as a white solid (266 mg, 64%). **Mp** 106-110°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 1H), 4.18 – 3.95 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -131.50 – -132.75 (m).

**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 2.62 (q, *J* = 47.0 Hz).

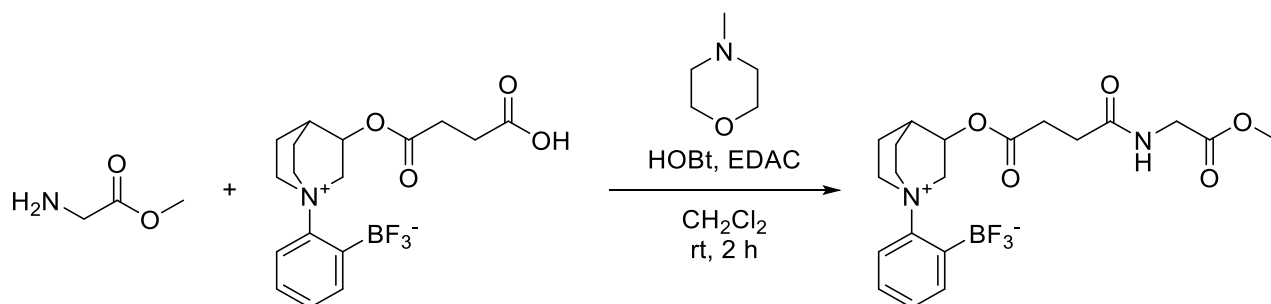
**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 173.3, 171.8, 149.4, 138.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 128.8, 127.8, 118.4, 63.37 (q, *J* = 4.4 Hz), 58.10 (q, *J* = 3.2 Hz), 57.20 (q, *J* = 4.1 Hz), 28.91, 28.48, 28.23, 23.88, 21.79, 19.10.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3298, 2969, 1730, 1642, 1401, 1176, 991, 934.



**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 394.1411, found 394.1410

**(2-(3-((4-((2-Methoxy-2-oxoethyl)amino)-4-oxobutanoyl)oxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl) trifluoroborate 118**



The glycine-methyl ester (32 mg, 255  $\mu$ mol) and the 4-methylmorpholine (62  $\mu$ L, 561  $\mu$ mol) were added to dichloromethane (10.5 mL). The solution was stirred for 5 min. **117** (95 mg, 255  $\mu$ mol), HOBT (47 mg, 306  $\mu$ mol) and EDAC (59 mg, 306  $\mu$ mol) were added to the solution. The reaction was stirred for 2h. The solution was then washed with NaHCO<sub>3</sub> sat. (2x15 mL) and with brine (1x15 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (19:1) to give the product as a white solid (73 mg, 65%). **Mp** 75-80°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  7.93 (dd,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.22 – 5.10 (m, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 4.01 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 3H), 3.92 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.66 – 2.47 (m, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J$  = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  -131.72 – -132.81 (m).

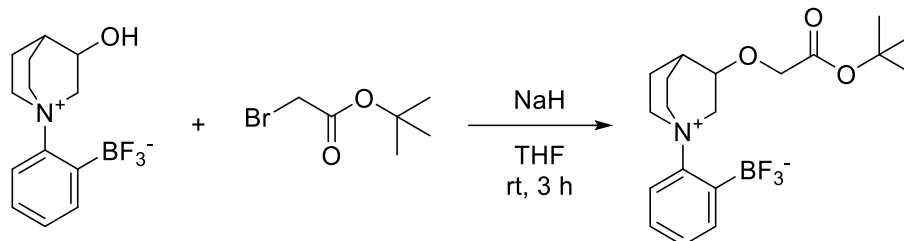
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  2.62 (q,  $J$  = 47.0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  172.9, 172.8, 171.4, 150.4, 139.1 (q,  $J$  = 3.9 Hz), 129.8, 128.7, 119.4, 69.3, 64.4 (q,  $J$  = 4.3 Hz), 59.1 (q,  $J$  = 3.0 Hz), 58.2 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 52.6, 49.9, 41.7, 30.8, 30.2, 24.9, 22.8, 20.1.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3394, 2926, 1735, 1664, 1533, 1151, 989, 932.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 465.1783, found 465.1786

**(2-(3-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 122**



To a solution of **115b** (100 mg, 513  $\mu$ mol) in THF (15 mL) was added 60% NaH (41 mg, 1.03 mmol) at 0°C. After stirring for 5 min, *tert*-butyl bromoacetate (215  $\mu$ L, 1.03 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was stirred at room temperature for 3h and the reaction was quenched by addition of water (20 mL). The resulting mixture was quenched with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL) then washed with brine. The combined organic phases were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (9:1) to give the product as a white solid (60 mg, 36%). **Mp** 83-85°C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.95 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 4.68 – 4.53 (m, 1H), 4.25 (tt, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.82 (dt, *J* = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.15 (ddt, *J* = 13.3, 9.0, 4.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ -133.52 (d, *J* = 65.7 Hz).

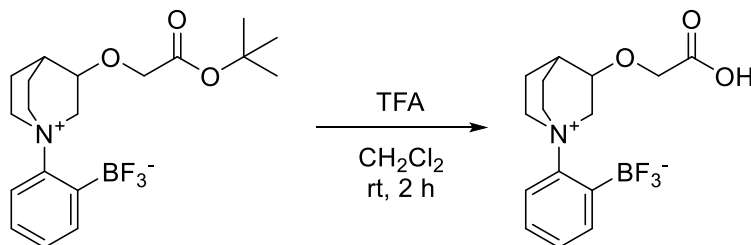
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 2.86 (q, *J* = 48.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) OD) δ 171.5, 151.0, 139.3 (q, *J* = 4.1 Hz), 129.8, 129.1, 119.4, 83.1, 75.7, 75.7, 67.8, 65.9 (q, *J* = 3.6 Hz), 59.8 (d, *J* = 3.6 Hz), 58.5 (q, *J* = 4.8 Hz), 28.6, 28.3, 25.5, 23.3, 20.2.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3071, 2979, 2886, 1727, 1246, 1119, 985, 938, 738.

**HRMS** (ESI-):  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{26}BF_3NO_3$   $[M - H]^-$  384.1967, found 384.1969.

**(2-(3-(Carboxymethoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 123**



The **122** (26 mg, 67  $\mu$ mol) was solubilized in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) and TFA (200  $\mu$ L, 2.61 mmol). The solution was stirred for 2h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting TFA was coevaporated with  $\text{CHCl}_3$  (3x). The crude product was obtained in quantitative yield (100%) and no further purification was performed.

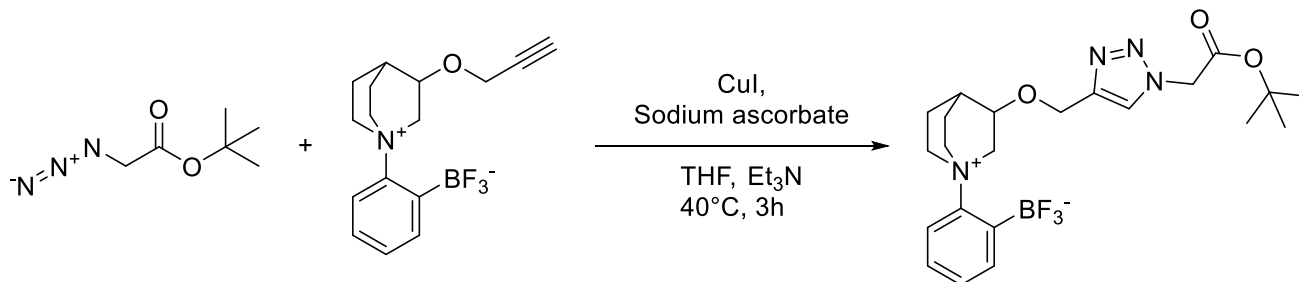
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.95 (dd,  $J$  = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.34 (qd,  $J$  = 7.6, 7.1, 4.1 Hz, 2H), 4.60 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 4H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (tq,  $J$  = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H).

**$^{19}\text{F}$  NMR** (283 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  -133.68 (d,  $J$  = 69.7 Hz).

**$^{11}\text{B}$  NMR** (96 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  2.84 (q,  $J$  = 51.2, 49.9 Hz).

**HRMS** (ESI-):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BF}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$  328.1340, found 328.1342.

**(2-(3-((1-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate **127****



The alkyne **120** (100 mg, 323  $\mu$ mol) and *tert*-butyl azidoacetate **126** (111 mg, 705  $\mu$ mol) were solubilized in THF (12 mL) and triethylamine (3 mL). Copper iodide (15 mg, 77  $\mu$ mol) and sodium ascorbate (82 mg, 414  $\mu$ mol) were added and the mixture was stirred for 3h at 40°C. The reaction mixture was quenched with a solution of 5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. (30 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20mL). The combined organic phases were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography over silica gel eluting with DCM:MeOH (19:1) to give the product as a white solid (60 mg, 36%). **Mp** 135-137°C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.14 – 3.89 (m, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.18 (ddt,  $J$  = 13.7, 9.2, 4.3 Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

**$^{19}\text{F}$  NMR** (283 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  -133.32 (s).

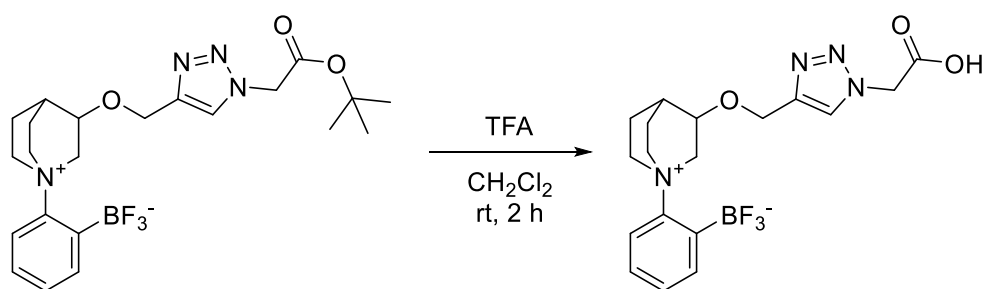
**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 2.86 (br).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 167.4, 151.1, 145.8, 139.3 (q, *J* = 4.0 Hz), 129.8, 129.1, 126.8, 119.5, 84.4, 74.4, 65.8 (q, *J* = 4.0 Hz), 59.9 – 59.6 (m), 58.6 (q, *J* = 4.2 Hz), 52.4, 28.2, 25.3, 23.3, 20.2.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 2970, 2883, 1741, 1152, 992, 933, 737.

**HRMS** (ESI<sup>-</sup>): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> [M - H]<sup>-</sup> 465.2294, found 465.2294.

**(2-(3-((1-(Carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 128**



The *tert*-butylester **127** (66 mg, 142 μmol) was solubilized in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) and TFA (800 μL, 10.5 mmol). The solution was stirred for 2h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was obtained in quantitative yield (100%) in presence of TFA and no further purification was performed.

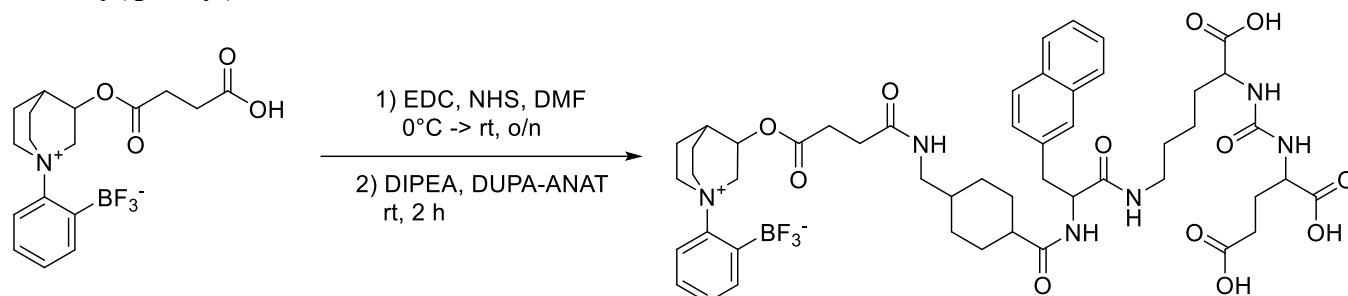
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.18 – 3.89 (m, 4H), 3.84 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ -132.74 – -134.35 (m).

**<sup>11</sup>B NMR** (96 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 3.03 (br).

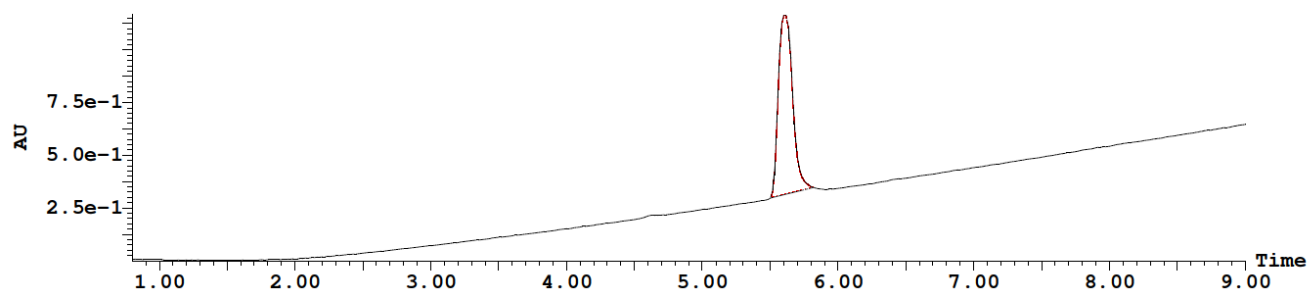
**HRMS** (ESI<sup>-</sup>): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> [M - H]<sup>-</sup> 409.1668, found 409.1672.

**(2-(3-(((4-(((4-((1-((5-carboxy-5-(3-(1,3-dicarboxypropyl)ureido)pentyl)amino)-3-(naphthalen-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)cyclohexyl)methyl)amino)-4-oxobutanoyl)oxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate **148****

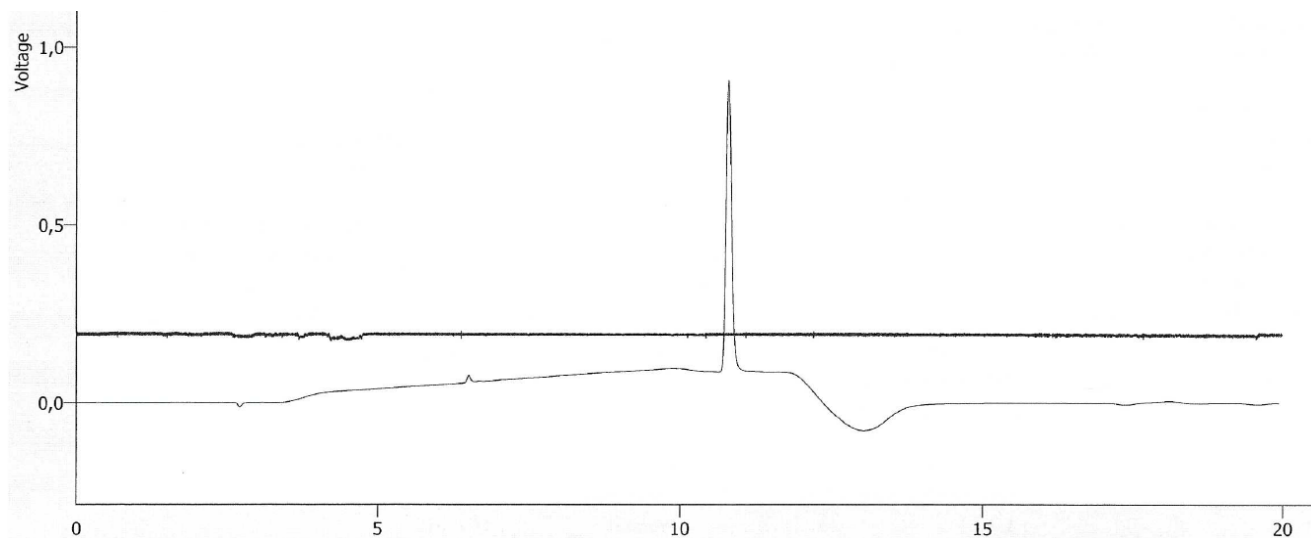


Following **General procedure B** from **117** (7.1 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 2.50 equiv) and DUPA-ANAT (5.0 mg, 7.6  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv). The product was purified by HPLC using the semi-preparative column eluted with 25-50% acetonitrile (0.5% acetic acid) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5% acetic acid) at a flow rate of 4.0 mL/min. The HPLC eluate fractions containing the product were collected and lyophilized to yield **148** as a white solid (2 mg, 26%)

**MS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_{12}\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1031.4, found 1031.4

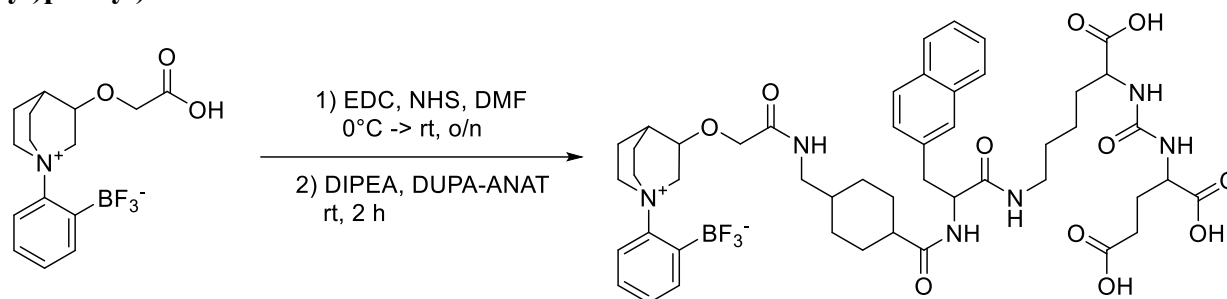


Supplemental Figure 1 – LC-MS trace of pure **148** at 225 nm



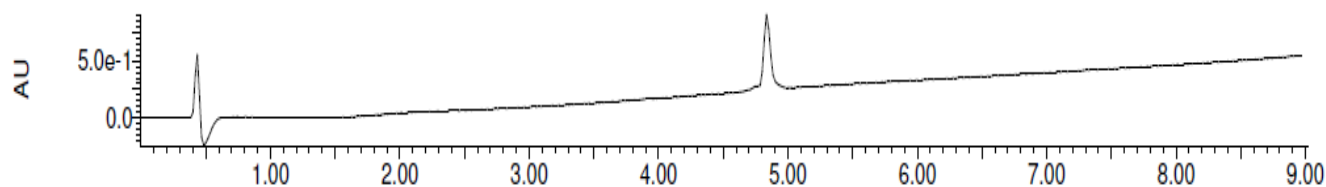
Supplemental Figure 2 – HPLC trace of pure **148** at 200 nm

**(2-(3-(2-(((4-(((1-((5-carboxy-5-(3-(1,3-dicarboxypropyl)ureido)pentyl)amino)-3-(naphthalen-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)cyclohexyl)methyl)amino)-2-oxoethoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate **149****

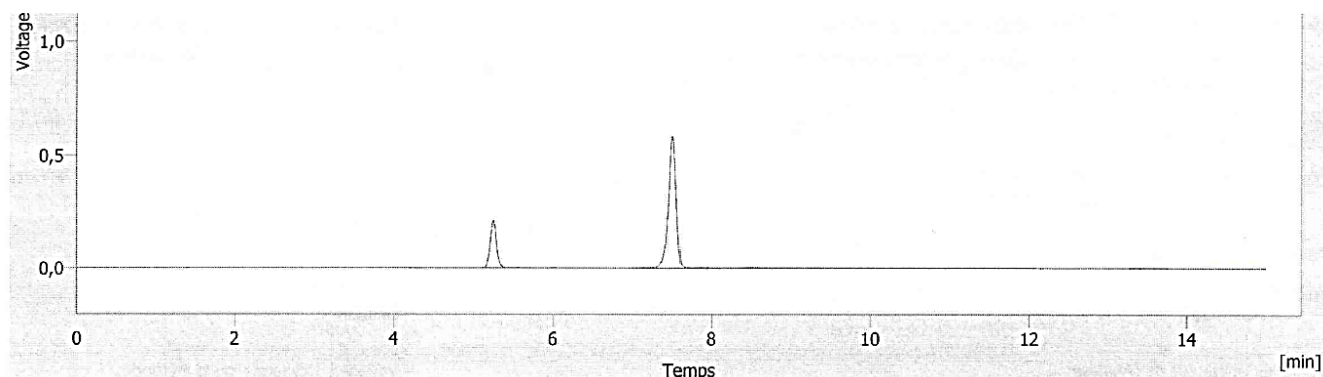


Following **General procedure B** from **123** (6.5 mg, 20  $\mu$ mol, 2.59 equiv) and DUPA-ANAT (5.0 mg, 7.6  $\mu$ mol, 1.00 equiv).the product was purified by HPLC using the semi-preparative column eluted with 25-50 % acetonitrile (0.5% acetic acid) in H<sub>2</sub>O (0.5% acetic acid) at a flow rate of 4.0 mL/min. The HPLC eluate fractions containing the product were collected and lyophilized to yield **149** as a white solid (1.7 mg, 23%)

**HRMS** (ESI-):  $m/z$  calcd for C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> [M - 2H]<sup>2-</sup> 482.2192, found 482.2203.

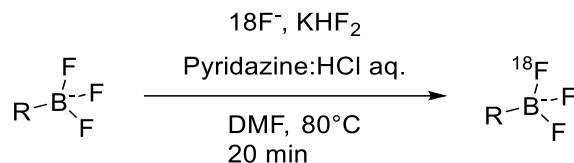


Supplemental Figure 3 – LC-MS trace of pure **149** at 225 nm



Supplemental Figure 4 – HPLC trace of **149** (7.52 min) with degradation product (5.26 min) at 200 nm

## Radiosynthesis



NCA (no carrier added) [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}^-$  was produced using a TR19 or TR24 cyclotron via the  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  reaction. The  $^{18}\text{F}$  solution in  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (200  $\mu\text{L}$ ) was eluted on a 9 mg QMA cartridge. Elution of the  $^{18}\text{F}$  from the QMA was done with 0.1M HCl (100 $\mu\text{L}$ ) directly into the reaction mixture which was composed of the Trifluorobate compound **76c-** (1  $\mu\text{mol}$ ) in DMF, a 7.5 mM aqueous solution of  $\text{KHF}_2$  (15  $\mu\text{L}$ ) and a 1 M pyridazine.HCl buffer (pH=2, 15 $\mu\text{L}$ ). The reaction was then heated at  $80^\circ\text{C}$  for 20 min and quench with the addition of 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  in water and methanol (0.5 mL). The reactions were followed by radio-TLC.

For peptide radiosynthesis, the reaction was quenched simply by the addition 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL). The mixture was passed through Sep-Pak C18 Light cartridges, which was then washed with water (5 mL). The  $^{18}\text{F}$  tracers was eluted from the Sep Pak with a 1:1 mixture of EtOH/saline 0.9% (600  $\mu\text{L}$ ). Samples

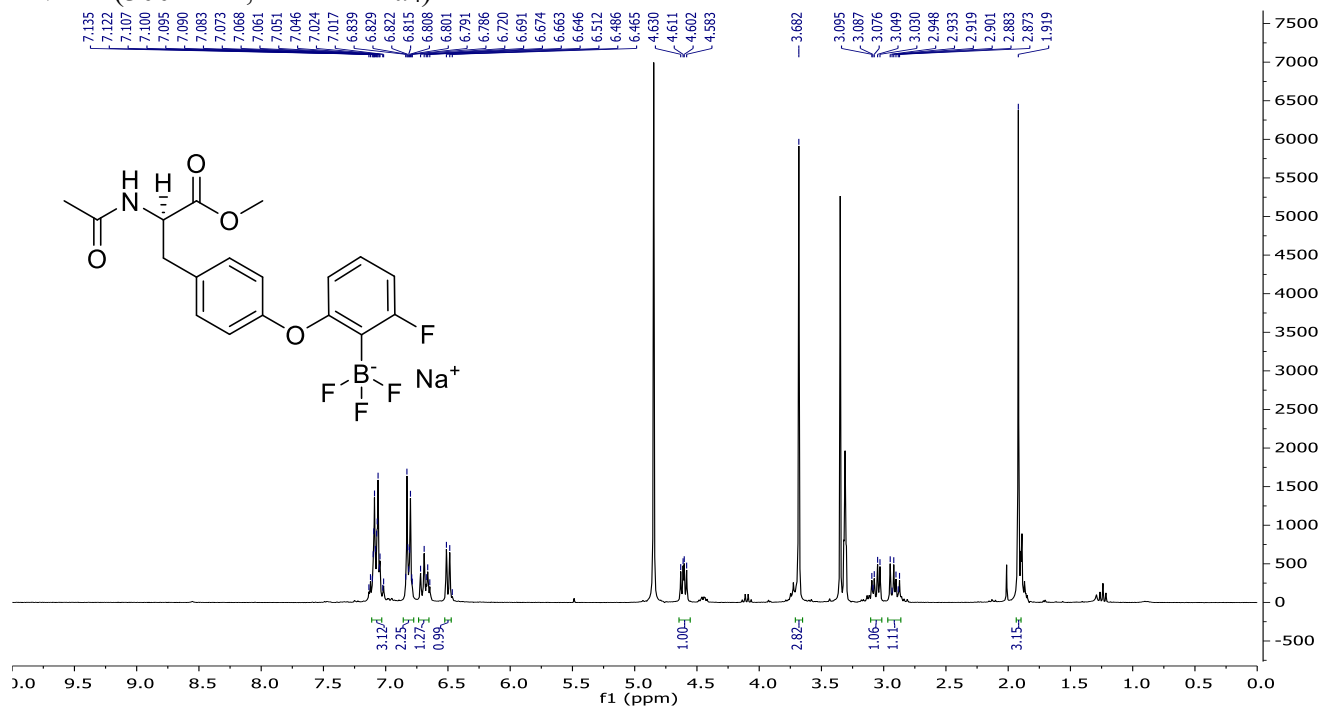
of these  $^{18}\text{F}$ -tracers were used to assess the radiochemical purity and UV–vis absorption by analytical HPLC.



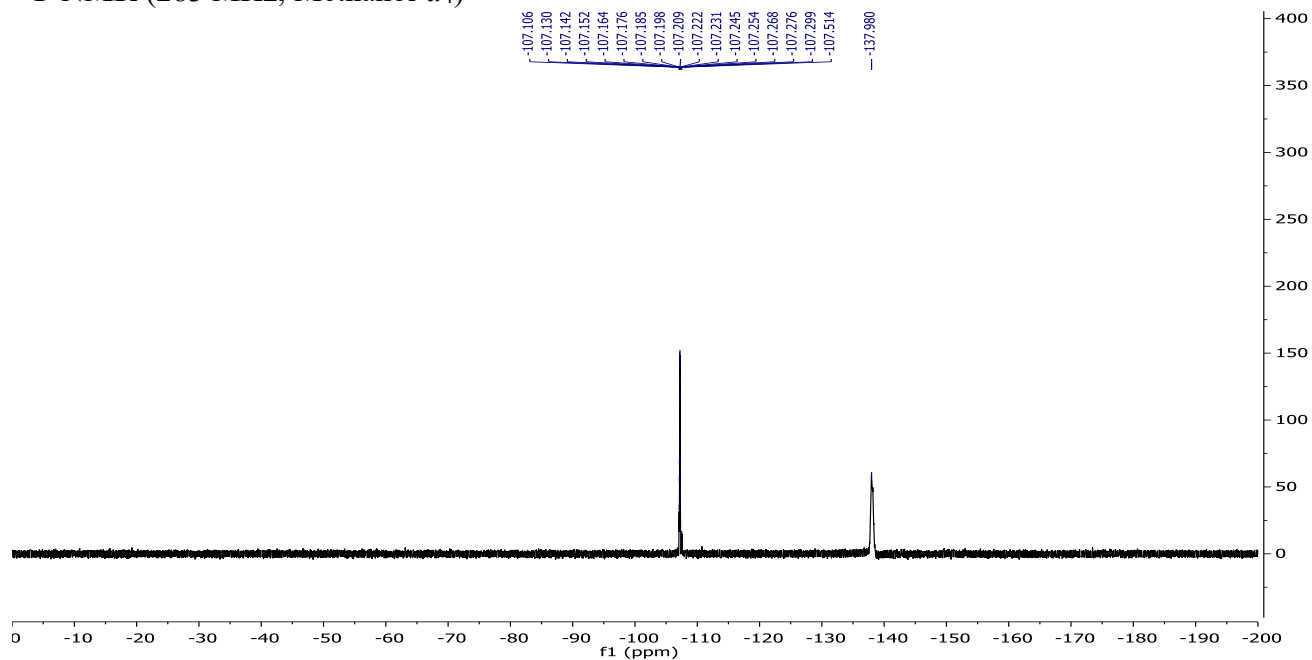
## ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

### (R)-(2-(4-(2-acetamido-3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)-6-fluorophenyl)trifluoroborate 76c

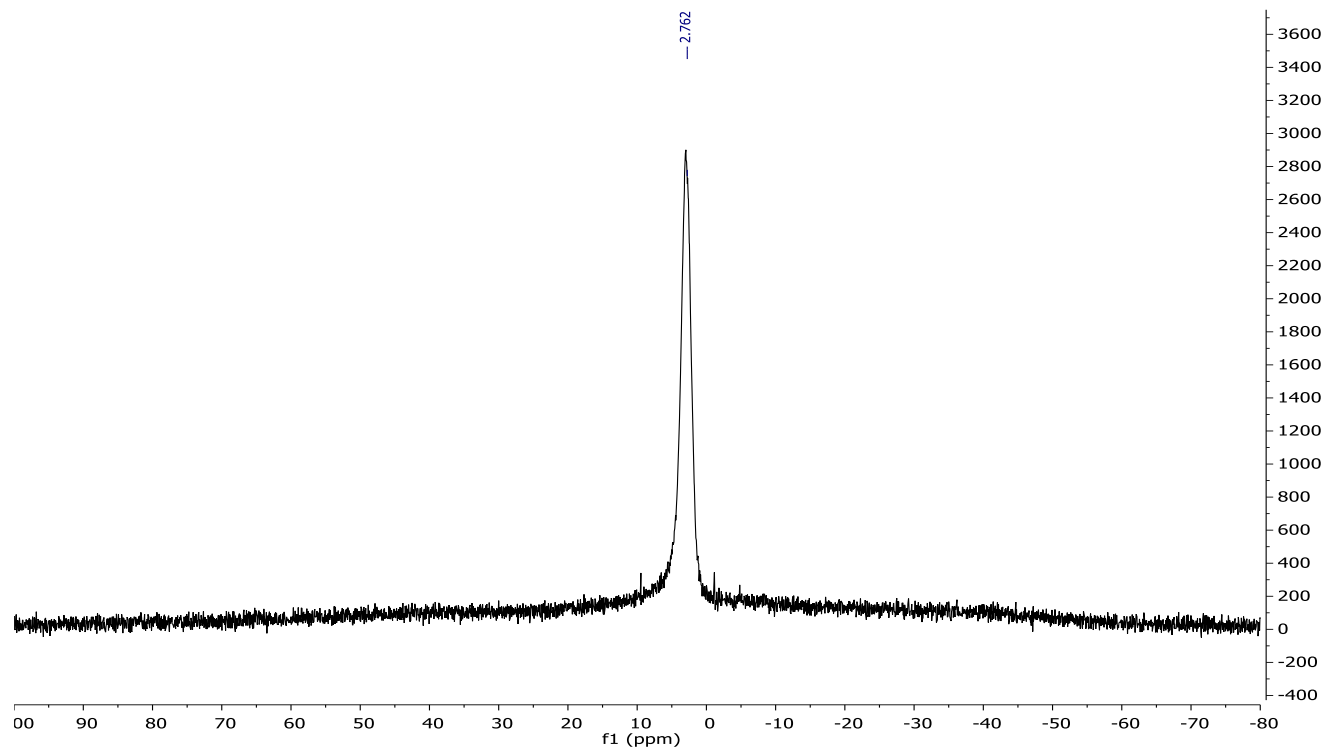
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )



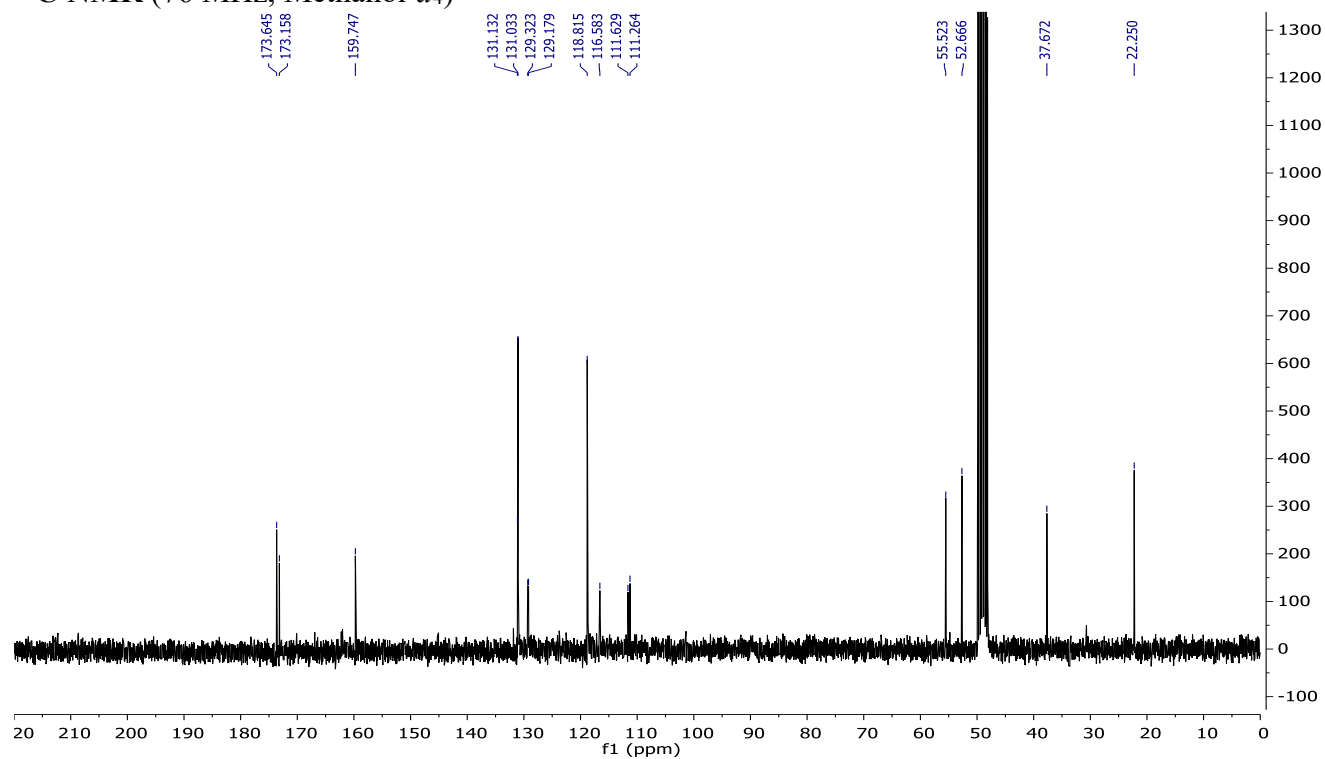
$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Methanol- $d_4$ )



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

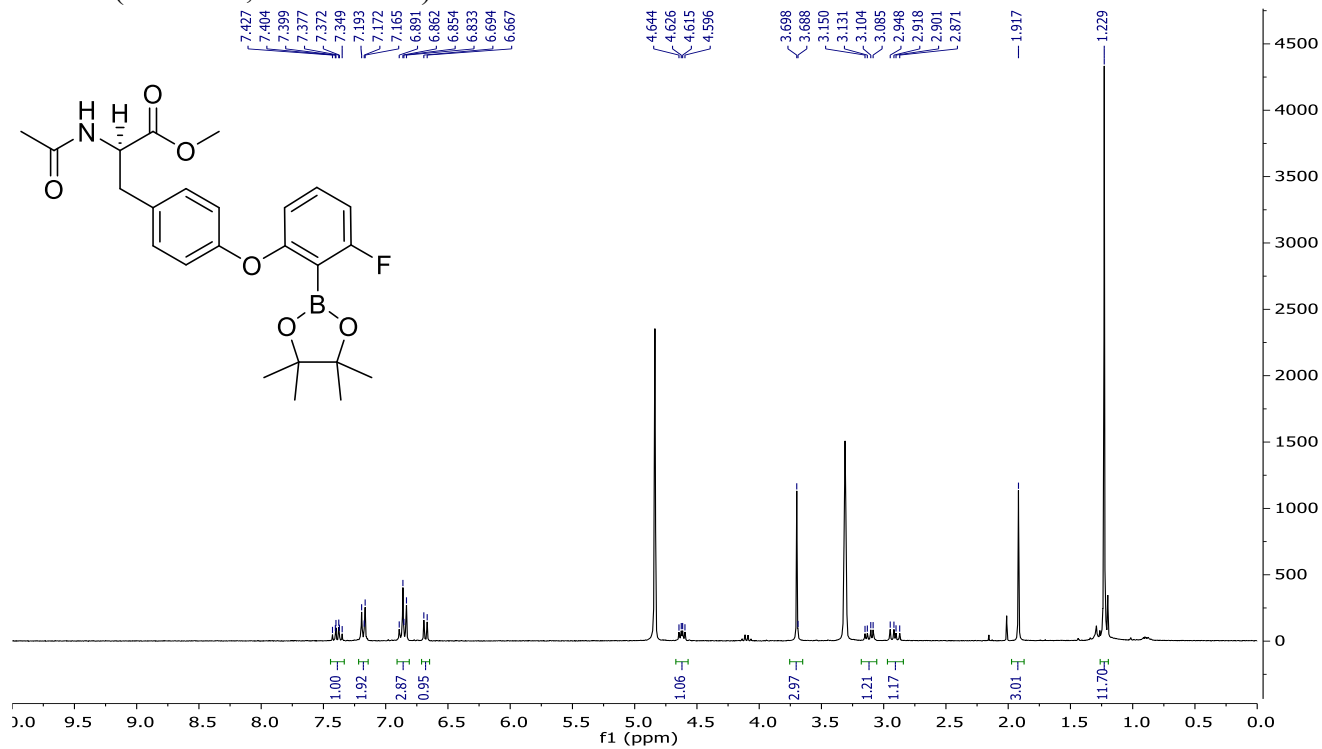


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

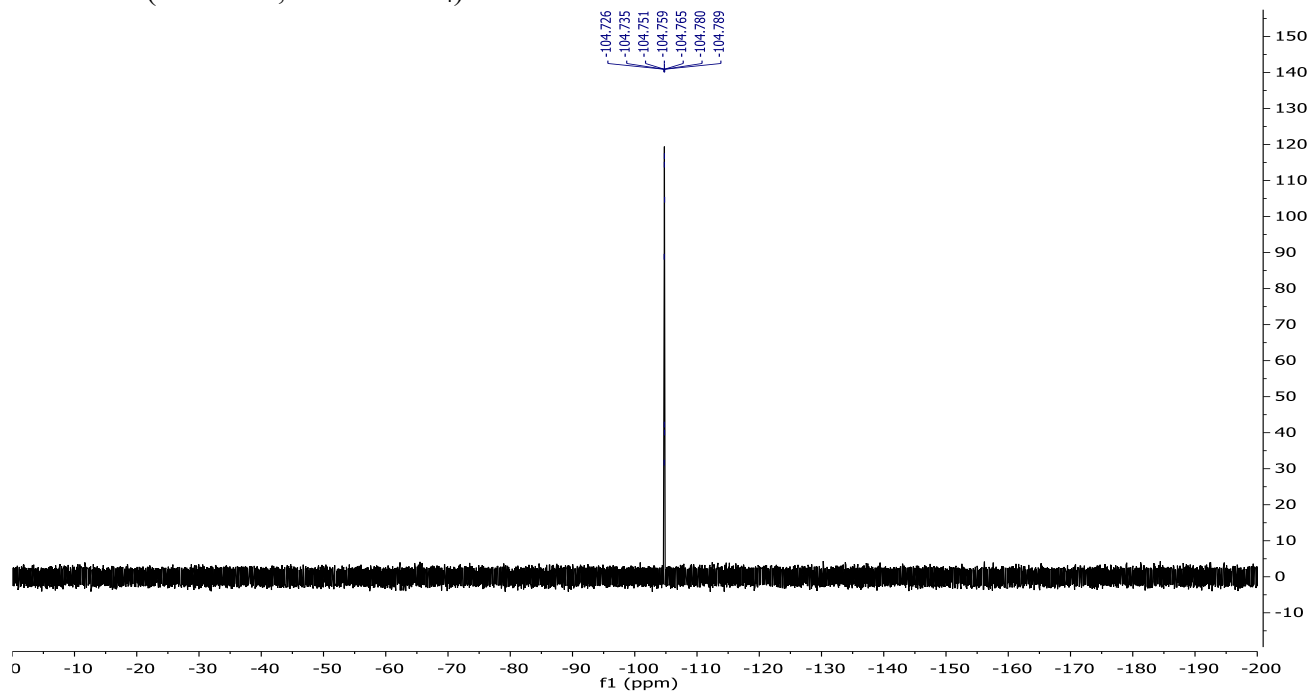


**Methyl (R)-2-acetamido-3-(4-(3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)phenyl)propanoate 78**

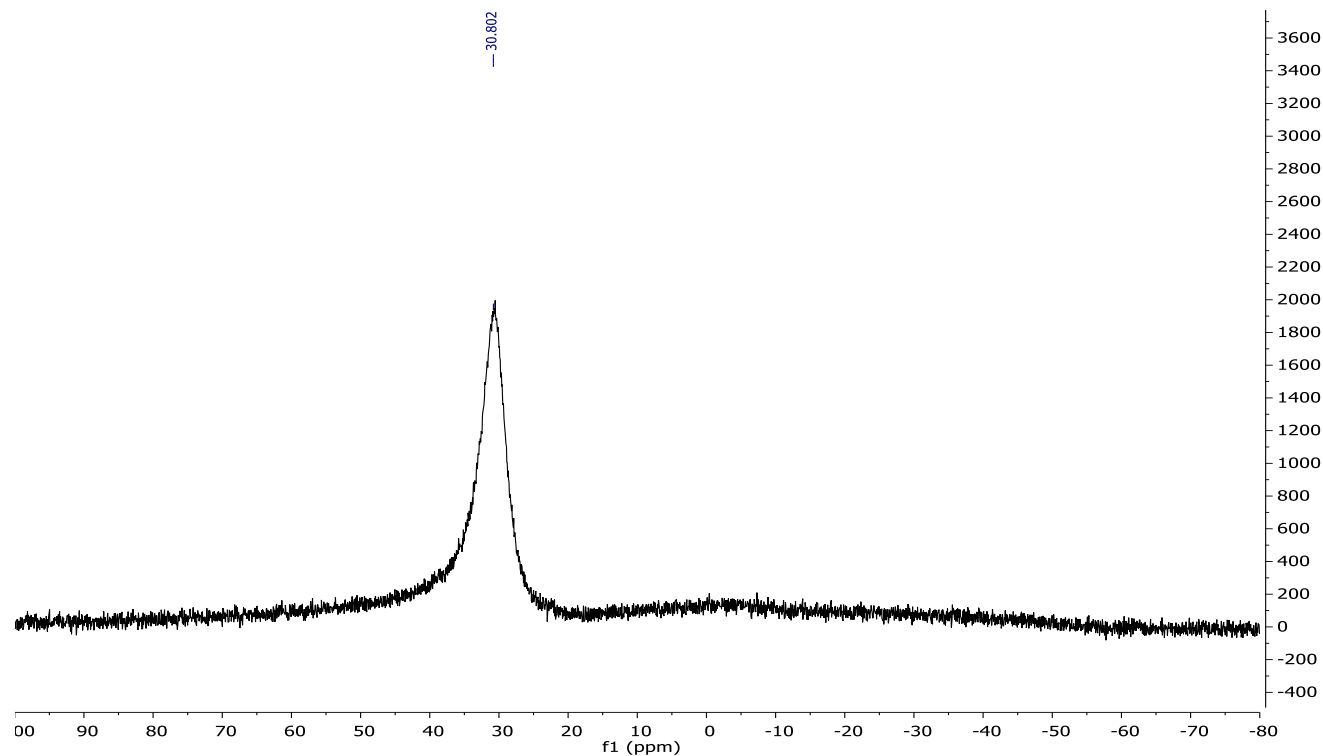
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )**



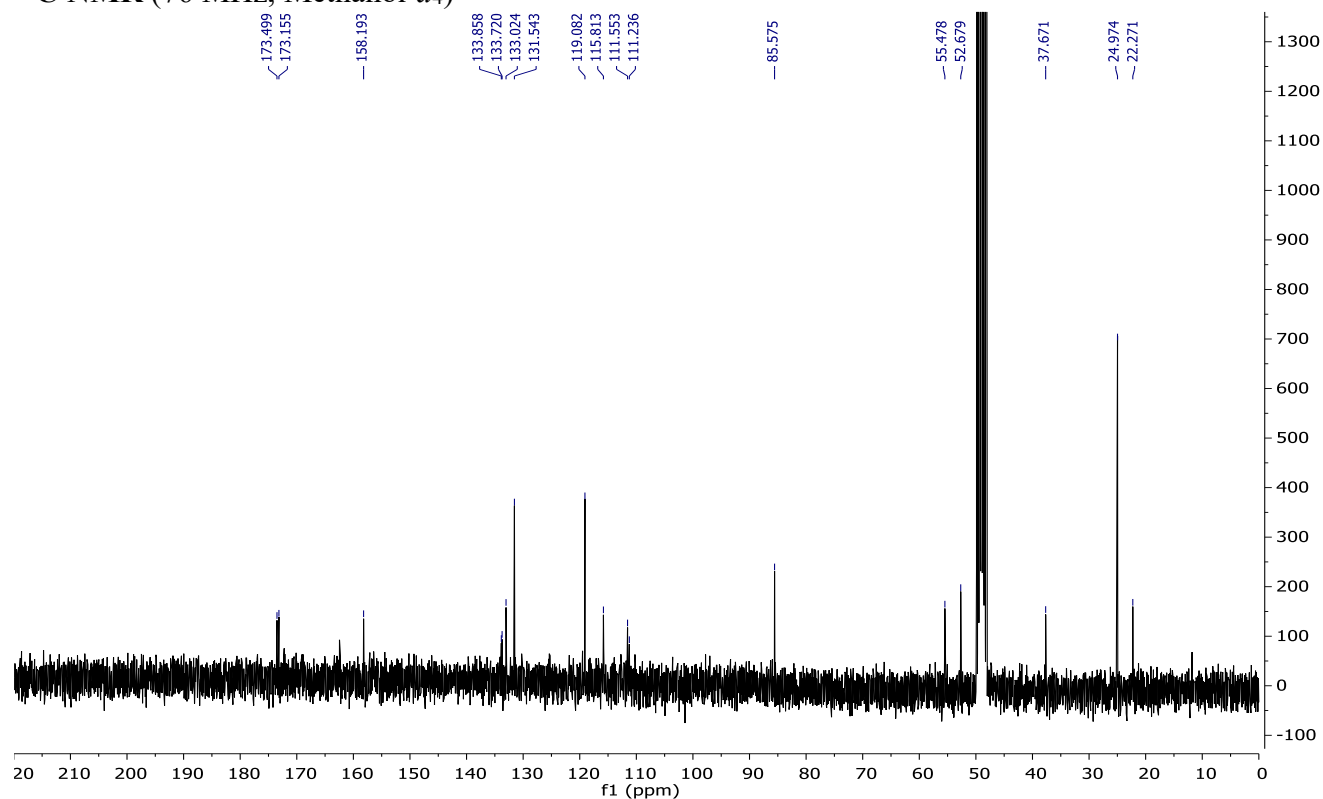
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Methanol- $d_4$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

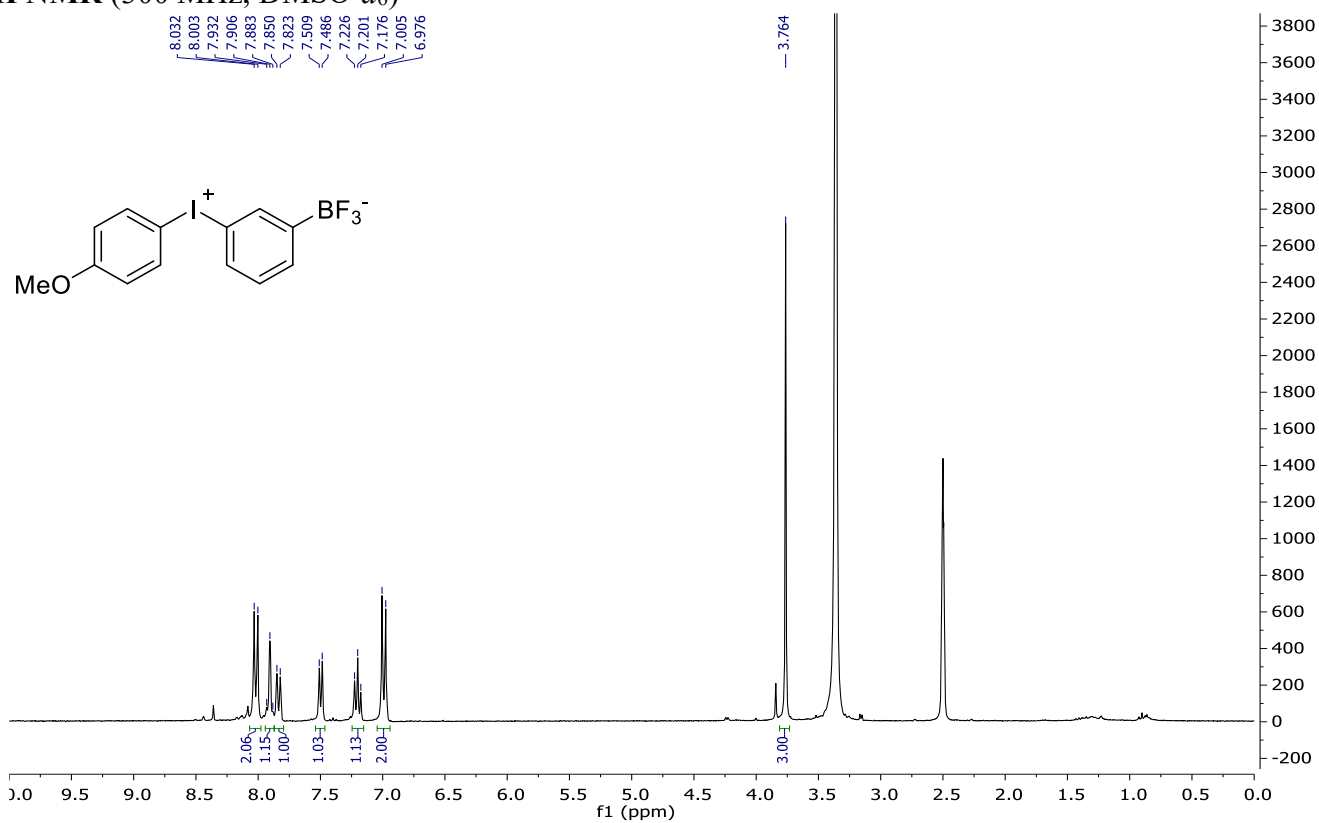


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

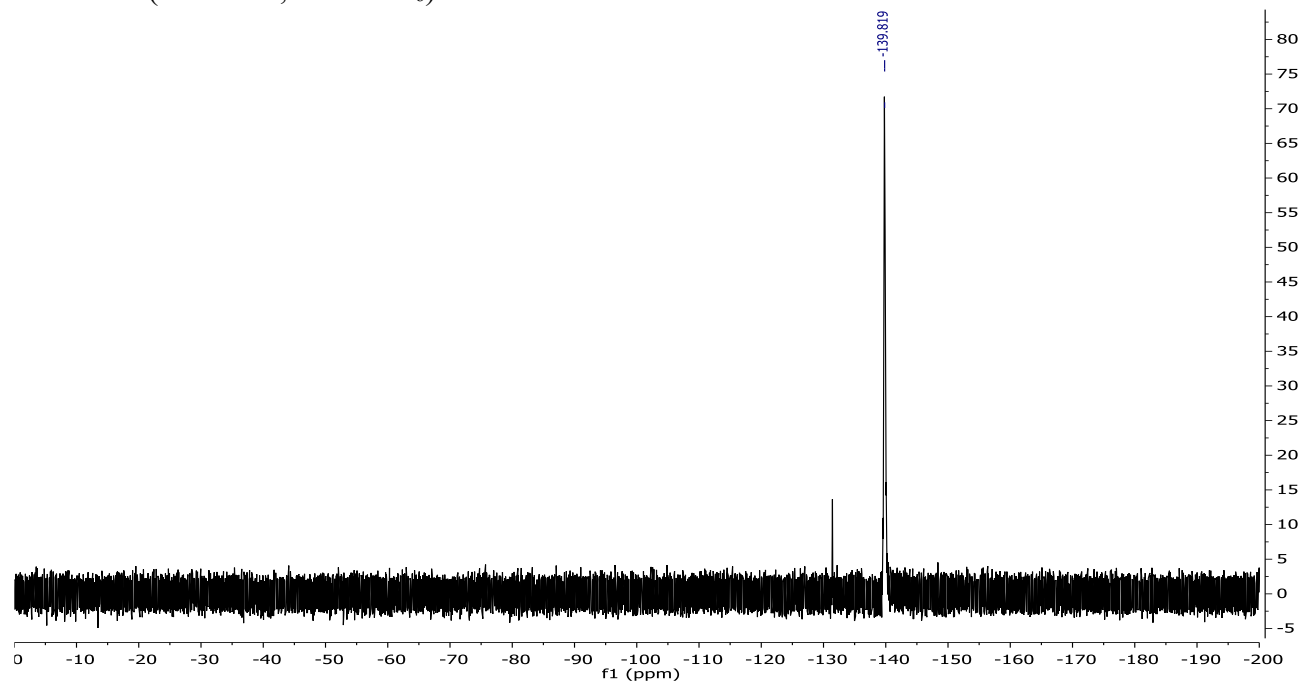


### 3-[(4-methoxyphenyl)iodonio]phenyltrifluoroborate 133

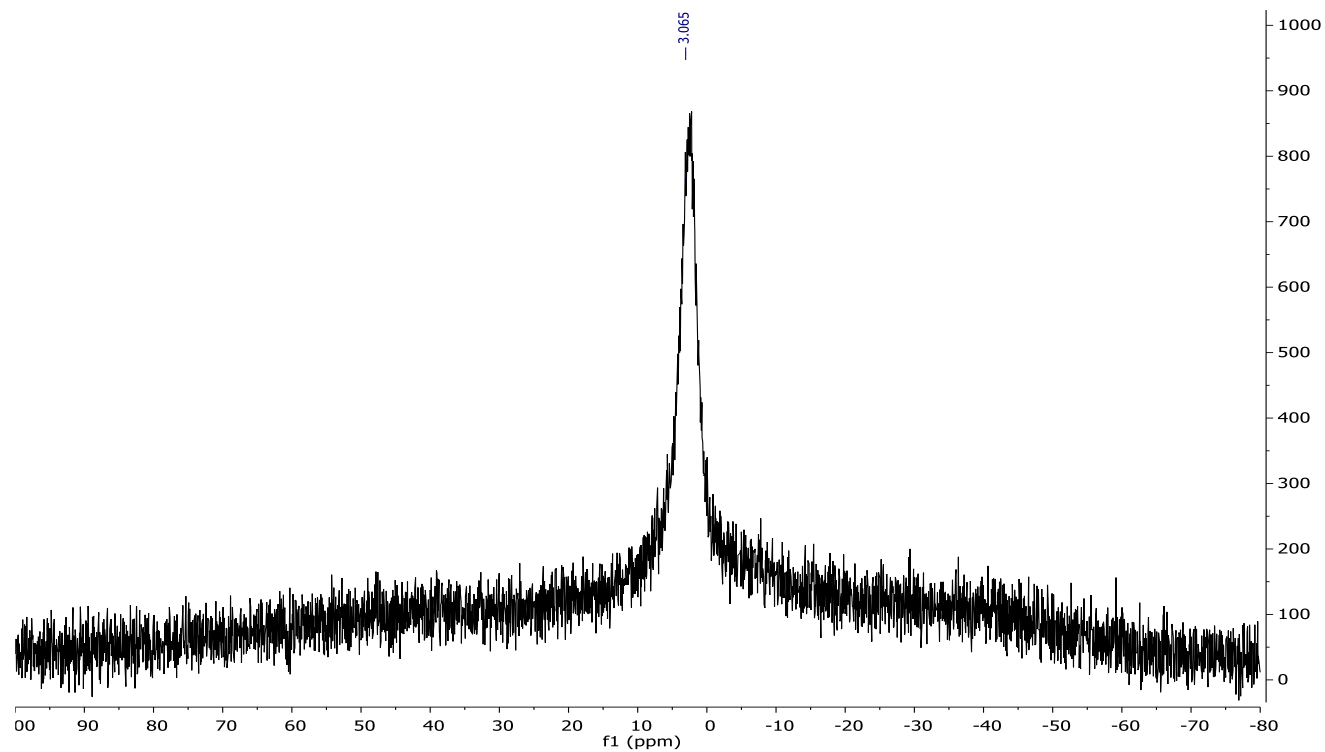
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



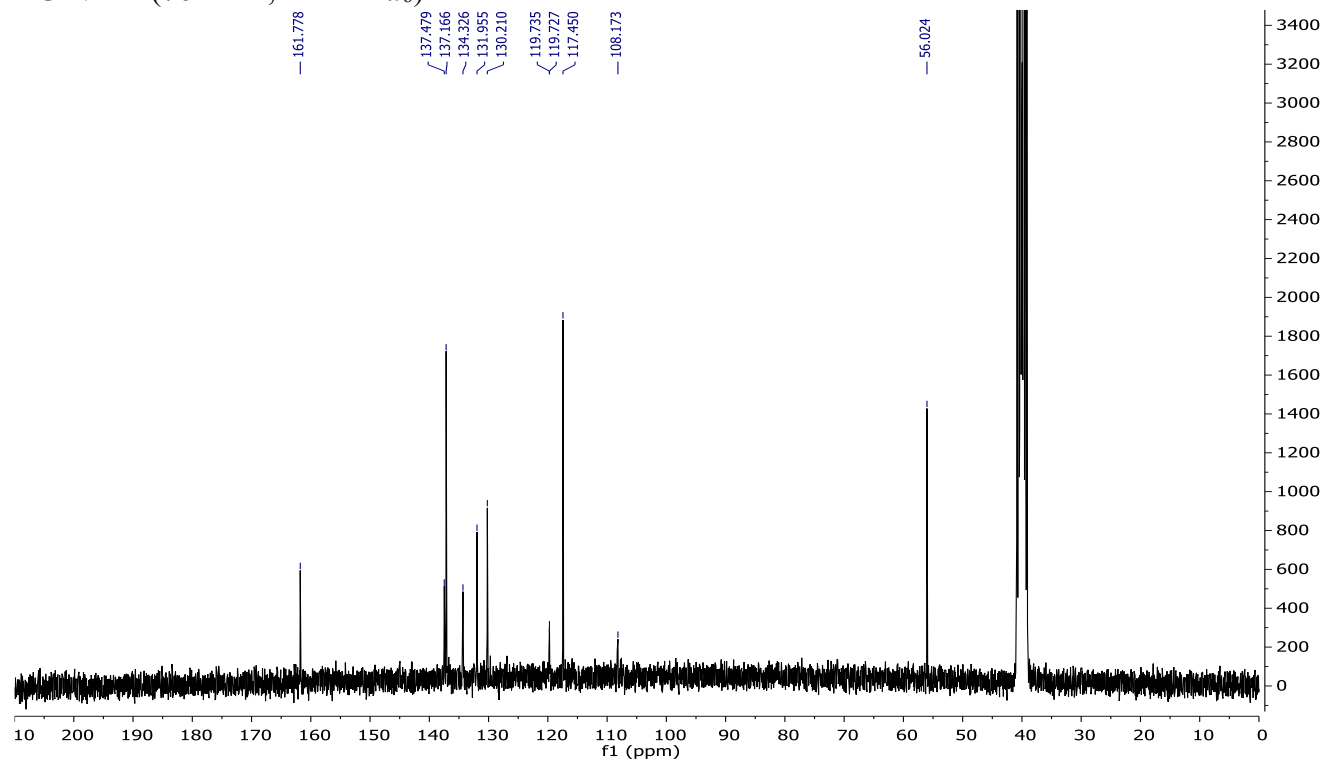
$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ )**

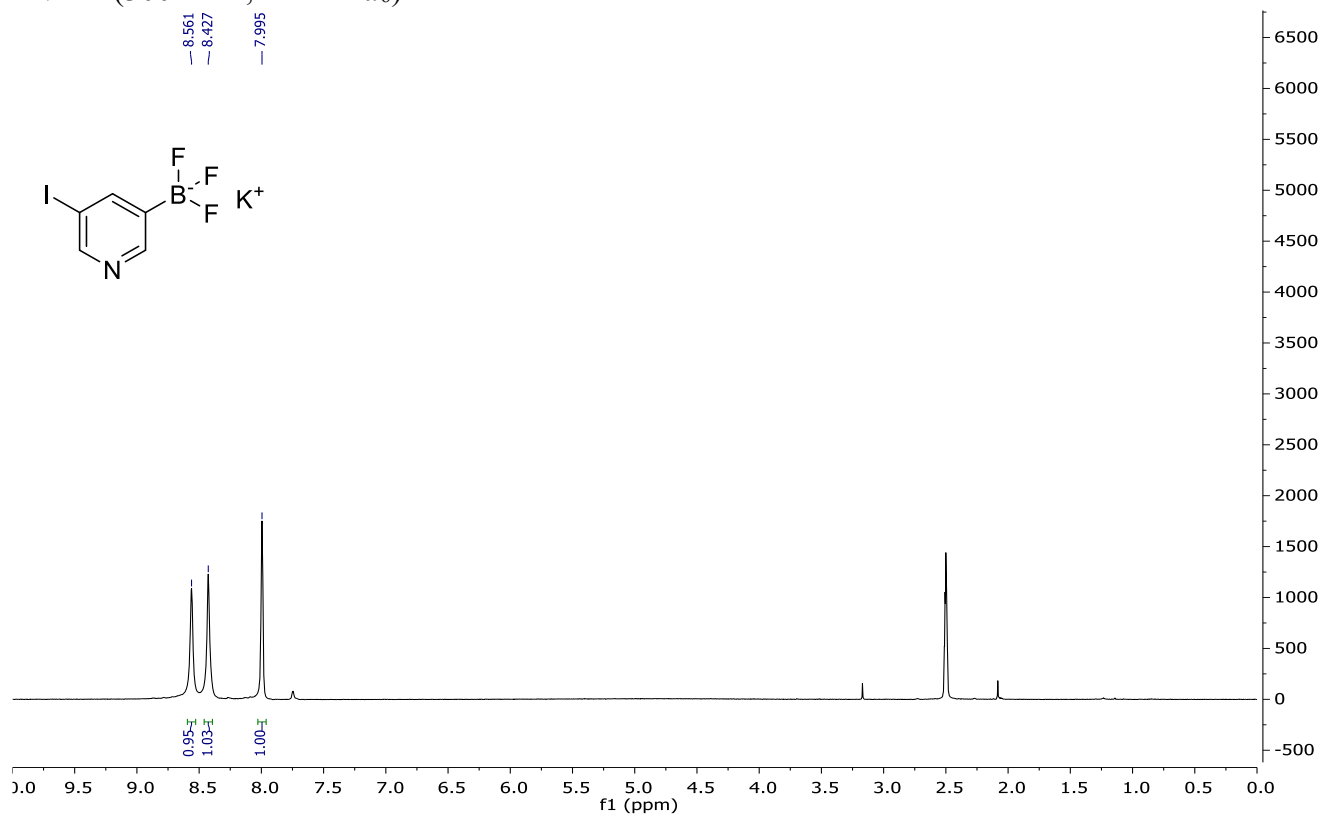


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )**

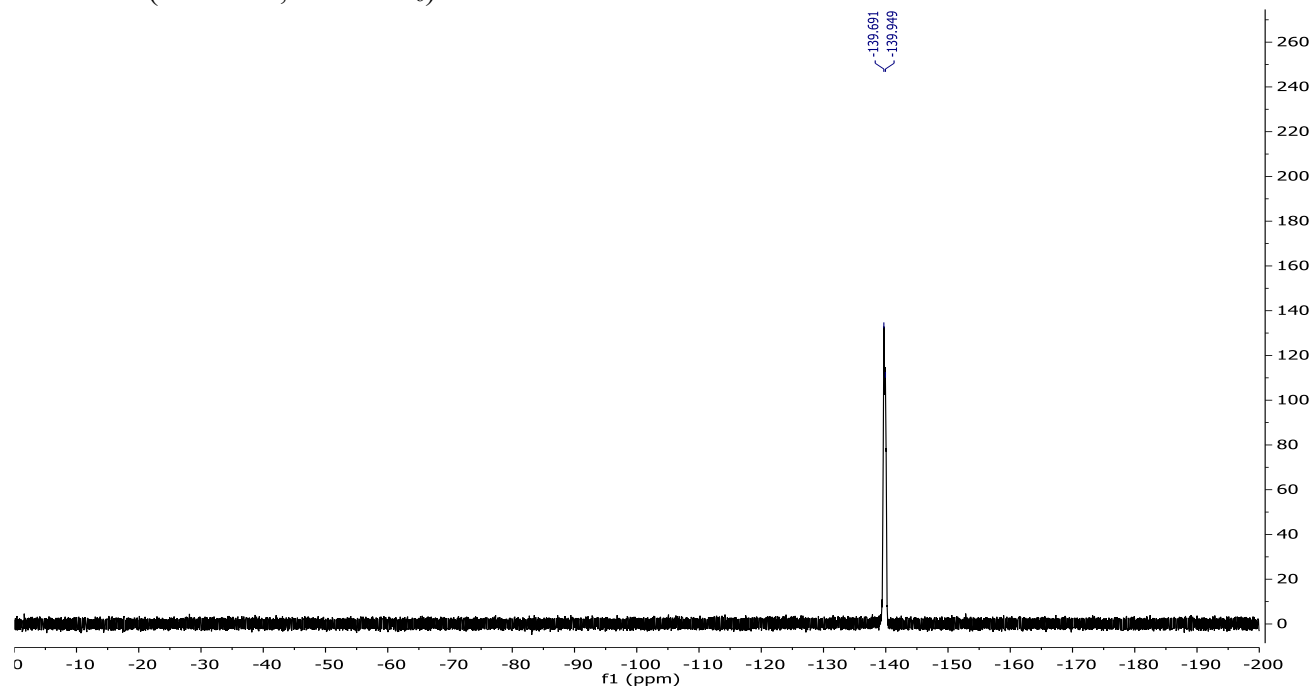


# 5-iodopyridin-3-yltrifluoroborate 136

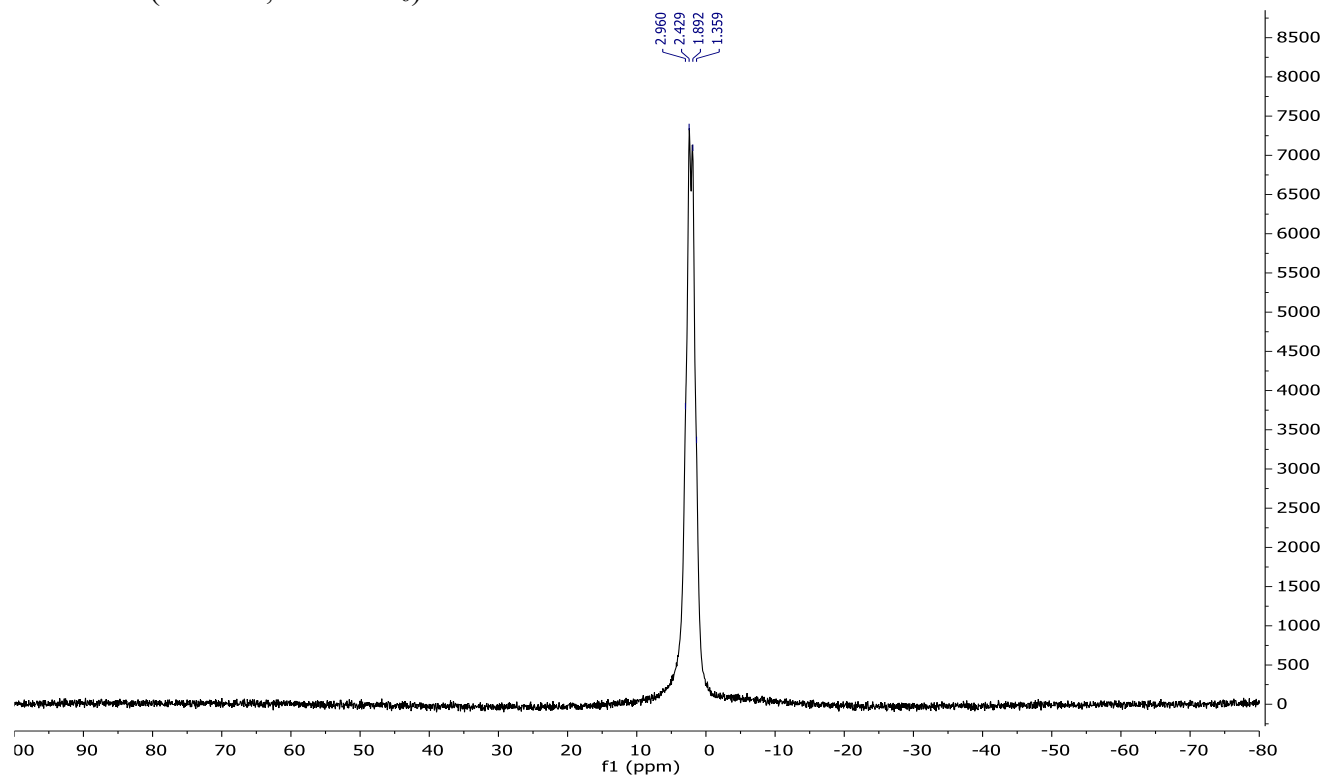
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



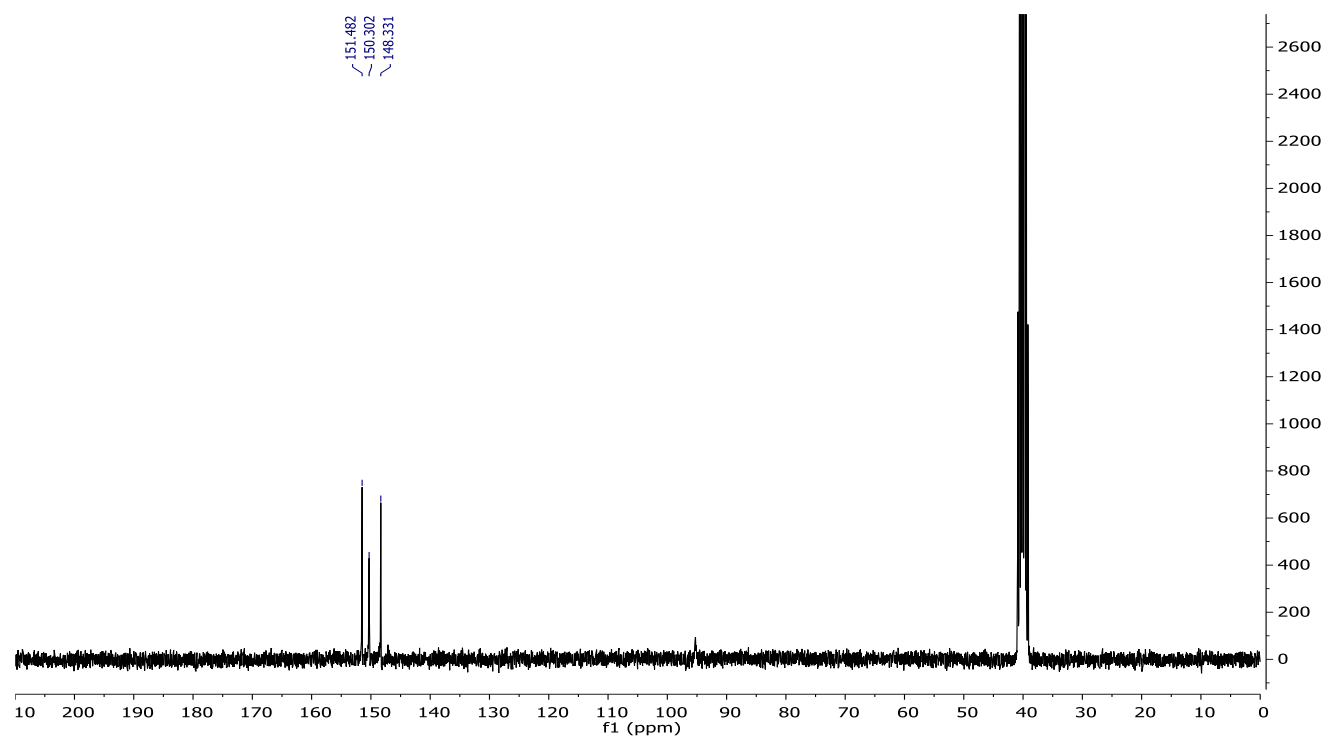
$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ )**



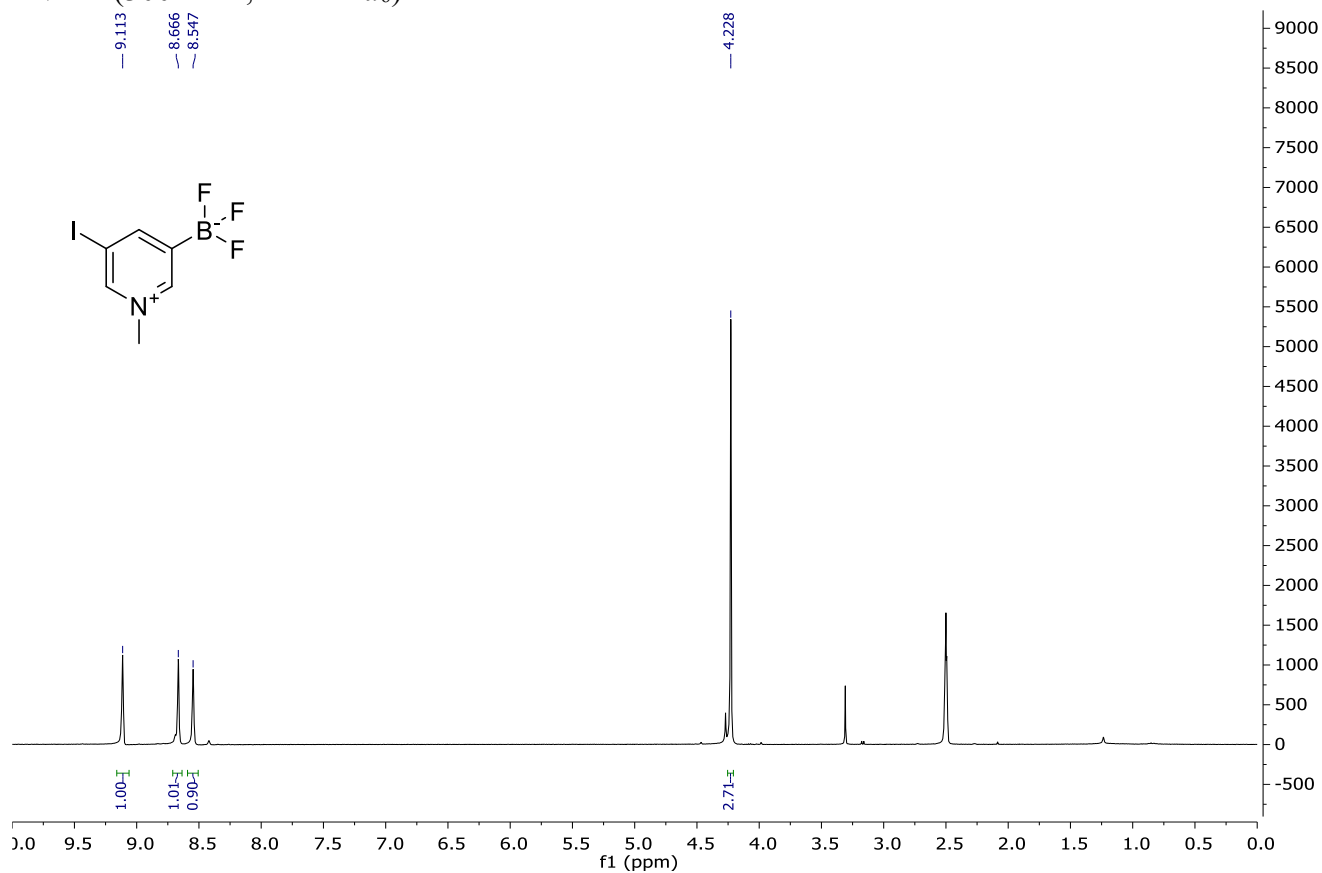
**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )**



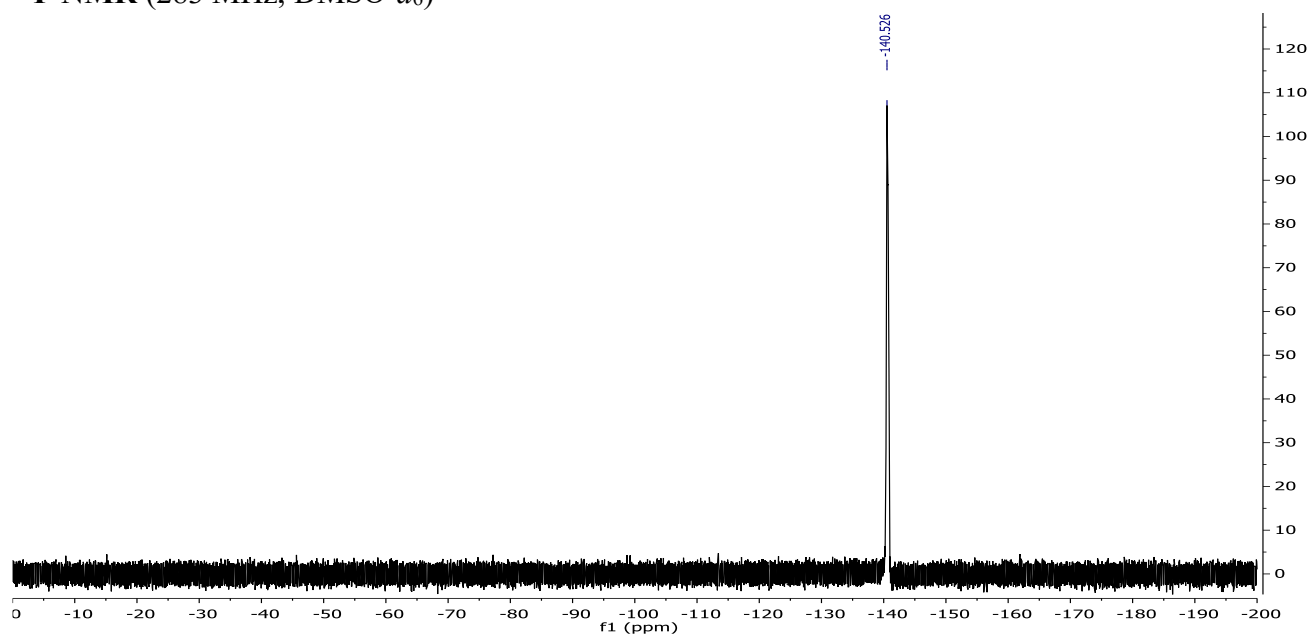


**Trifluoro(5-iodo-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)borate 137**

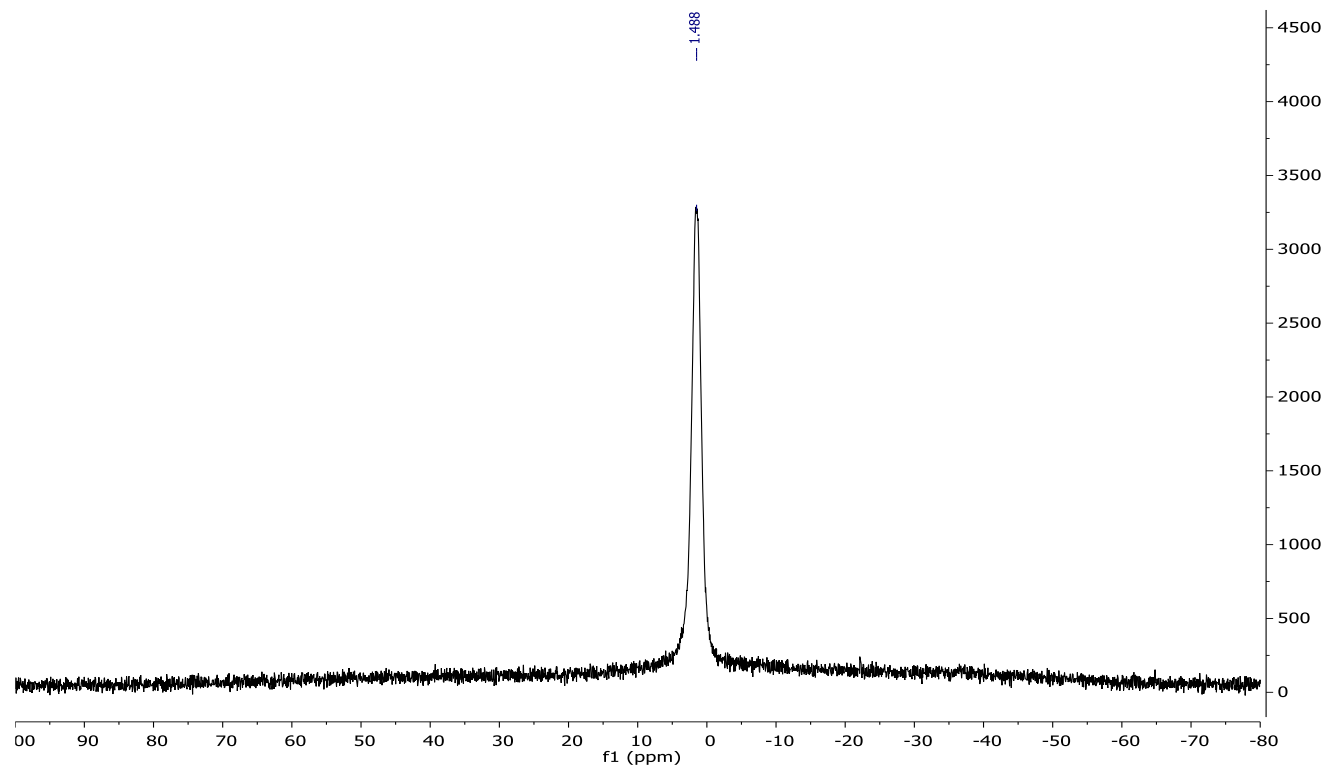
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**



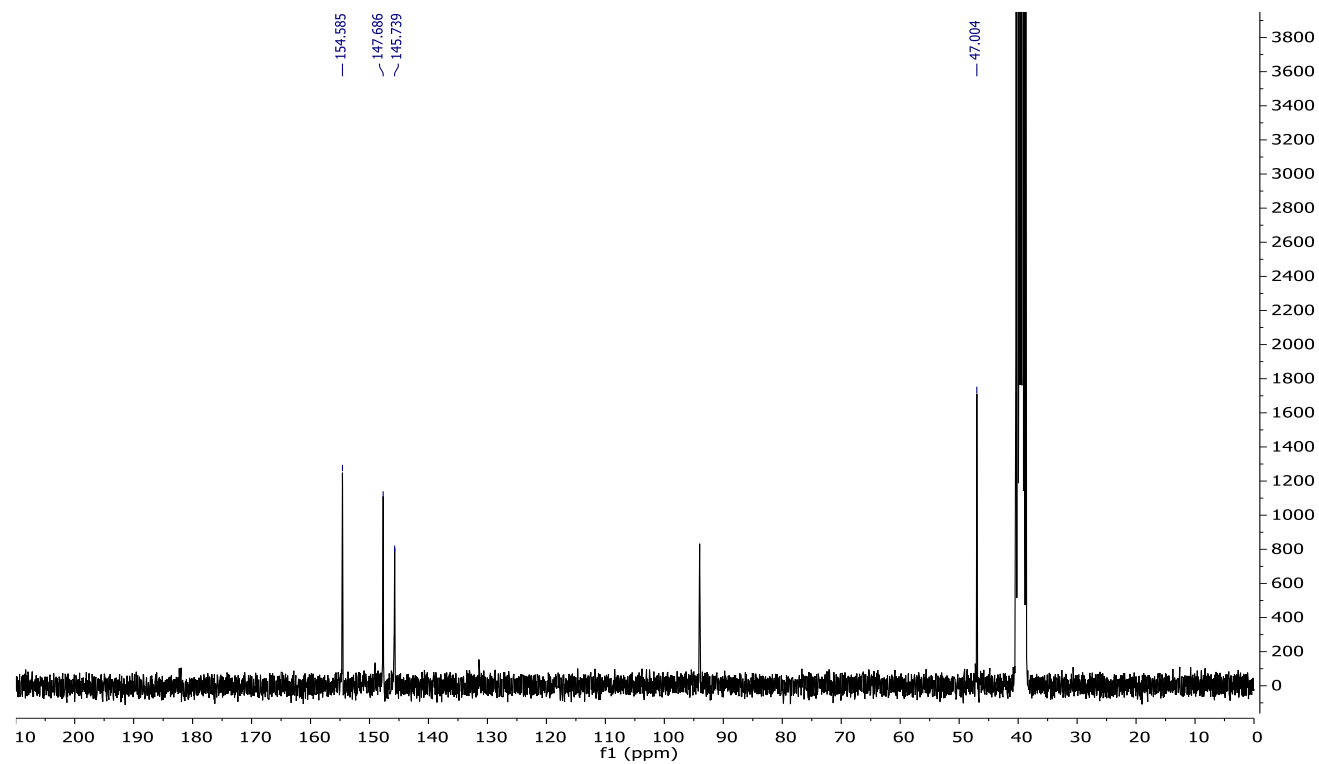
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, DMSO- $d_6$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ )**

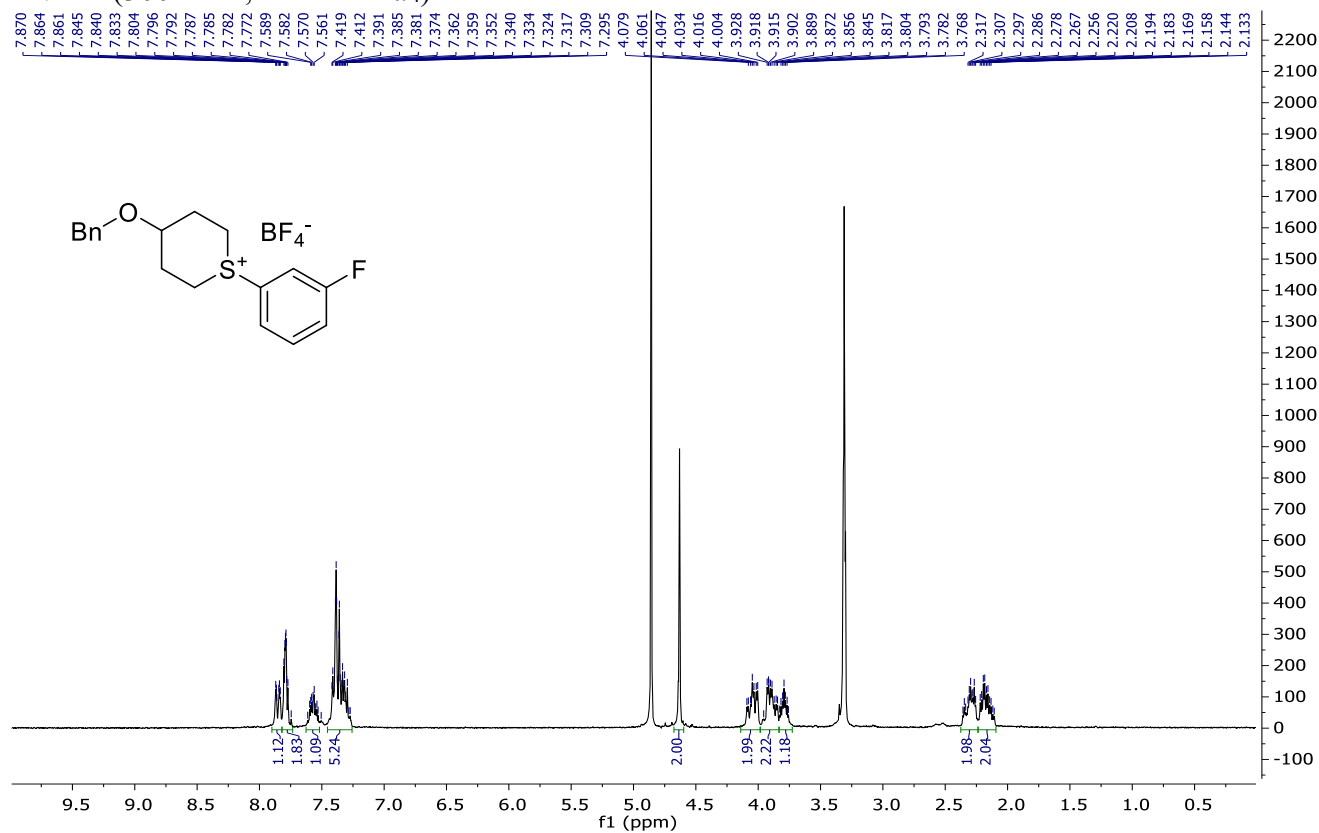


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )**

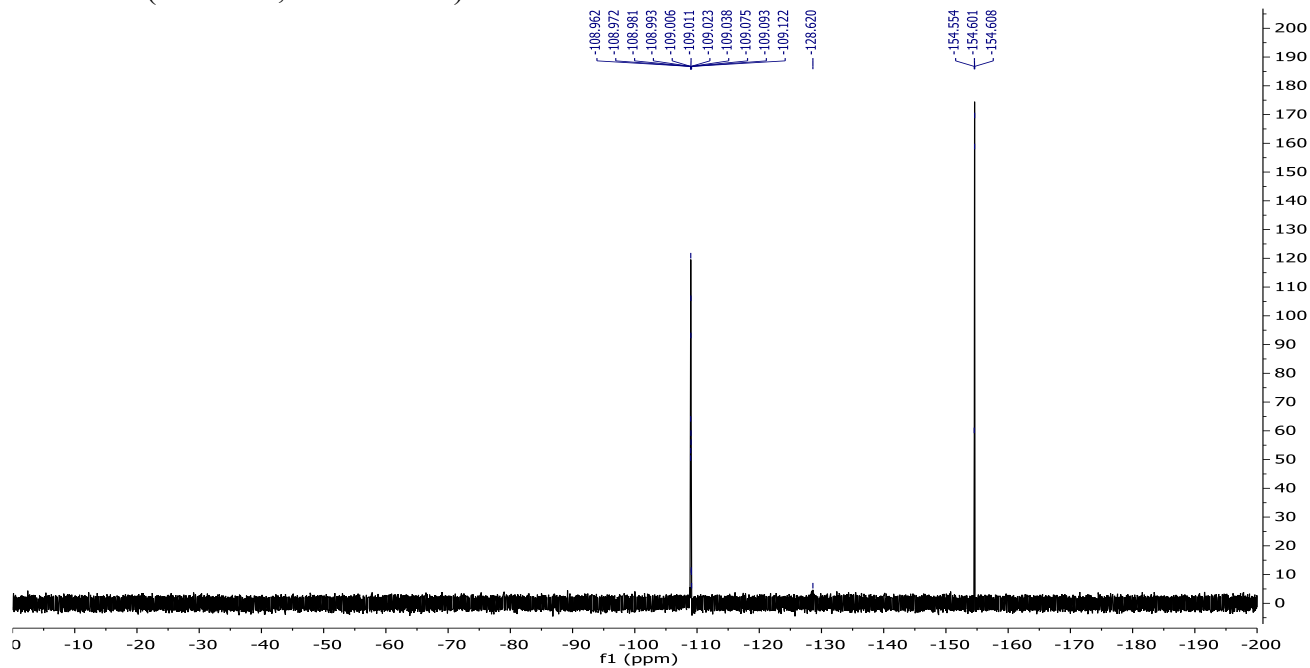


# 4-(benzyloxy)-1-(3-fluorophenyl)hexahydrothiopyrylium 108

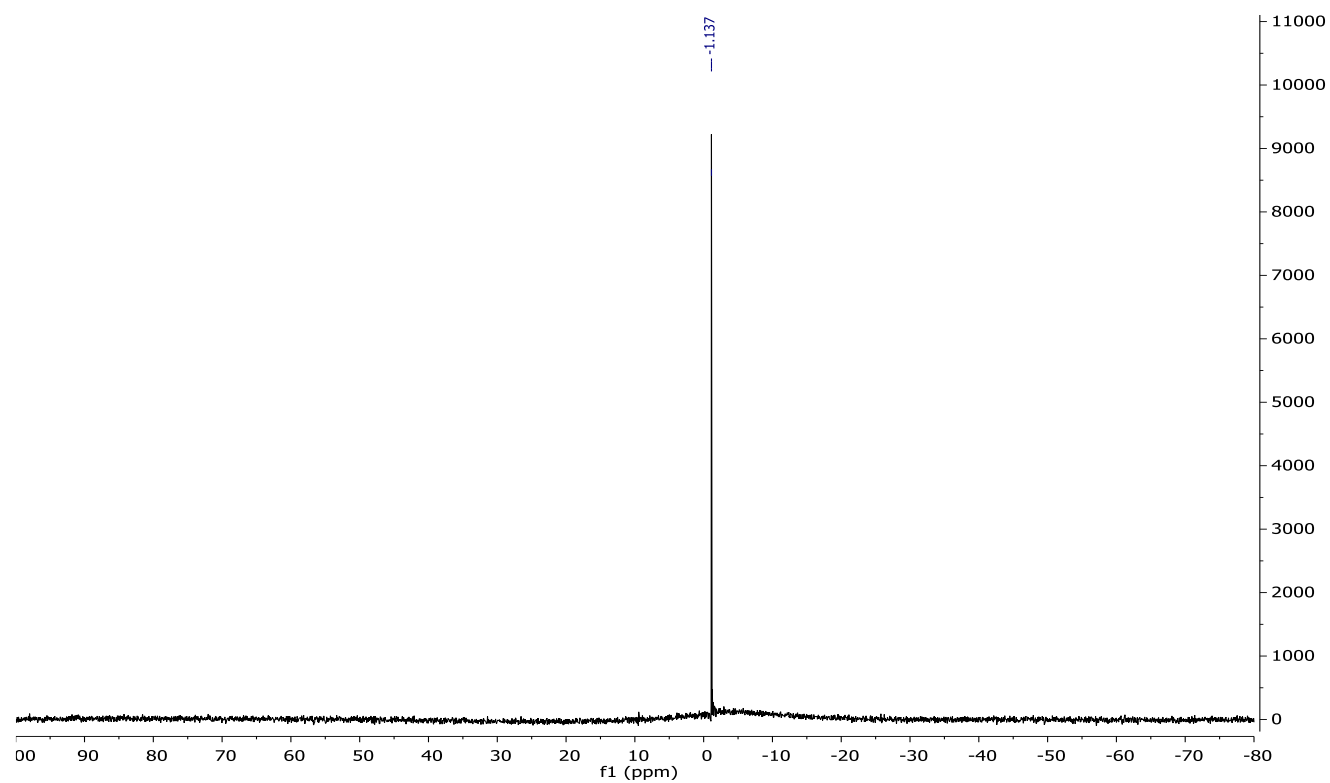
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)



<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)

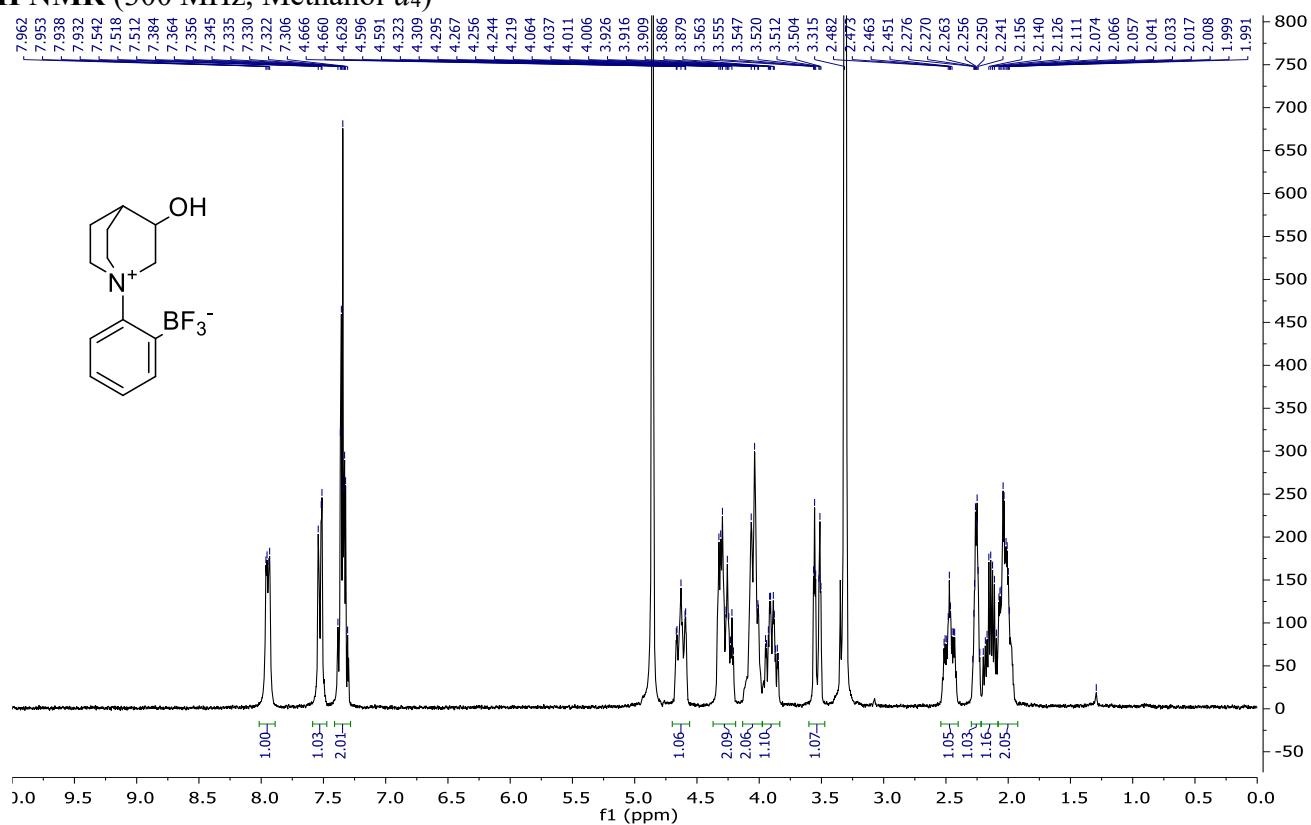


**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

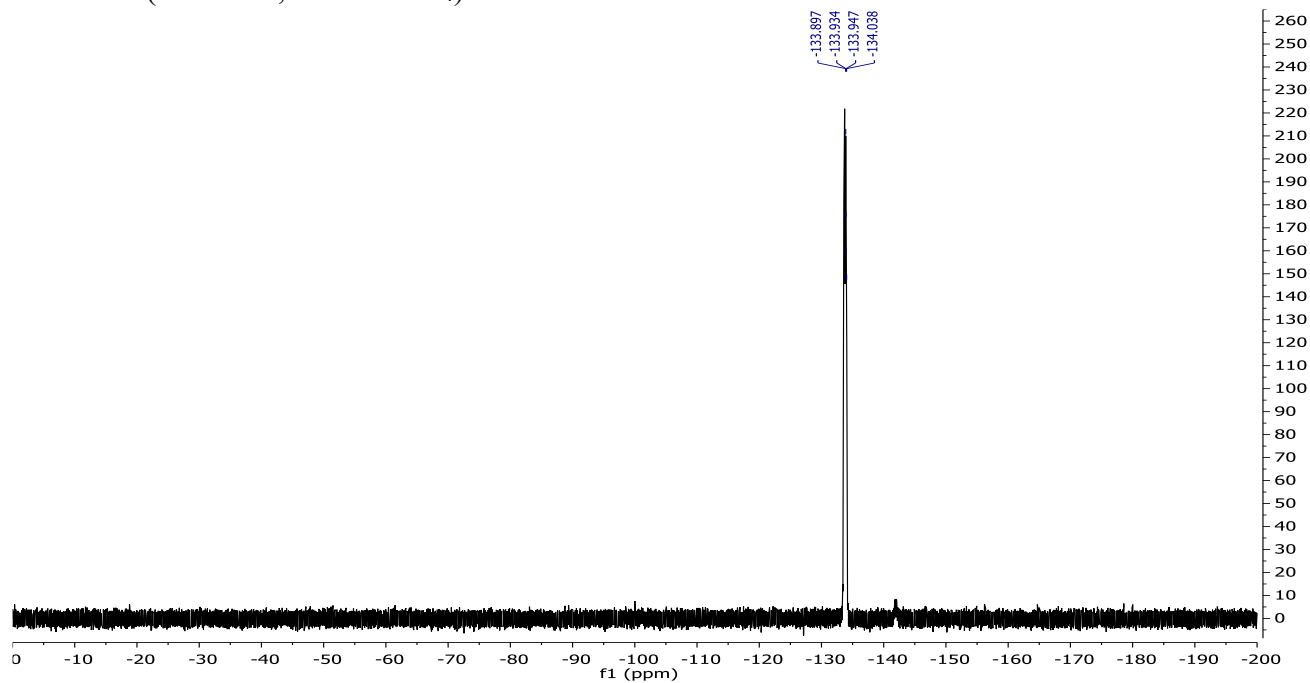


**(2-(3-Hydroxyquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115b**

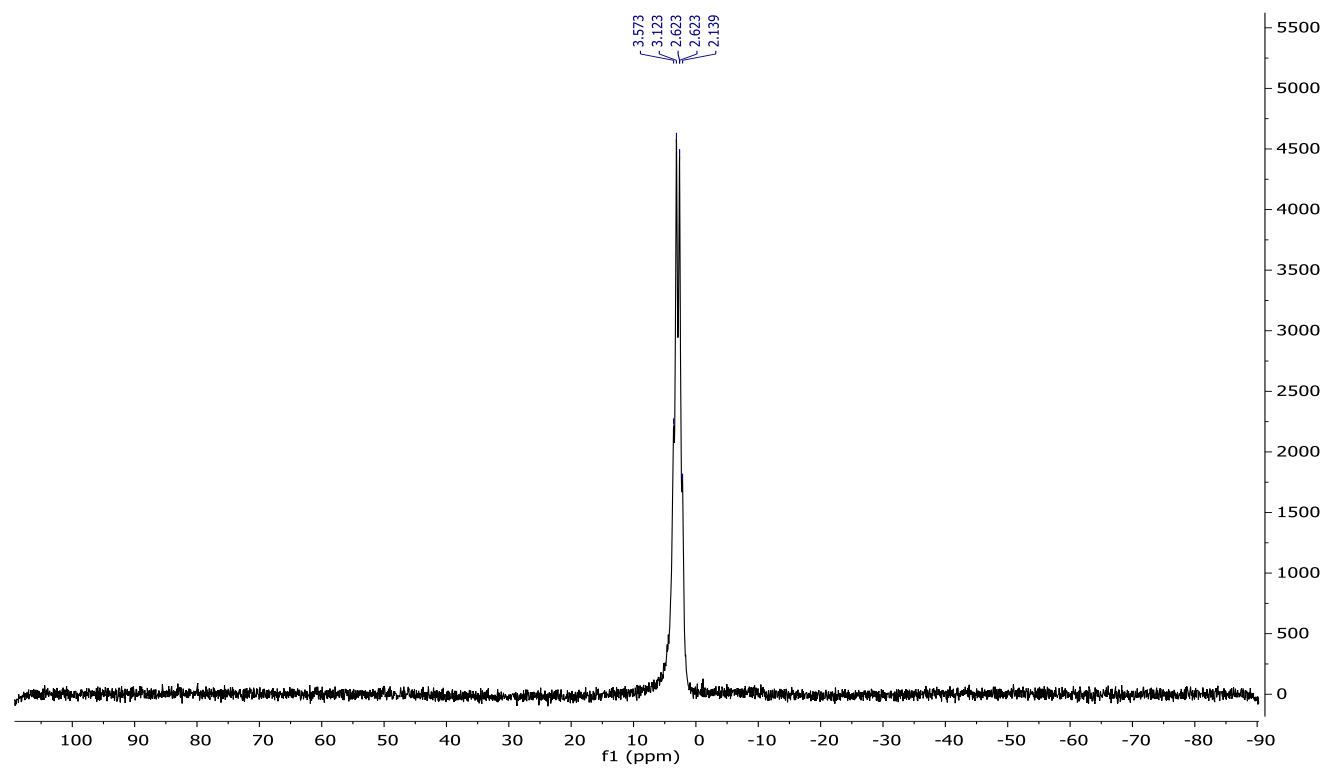
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



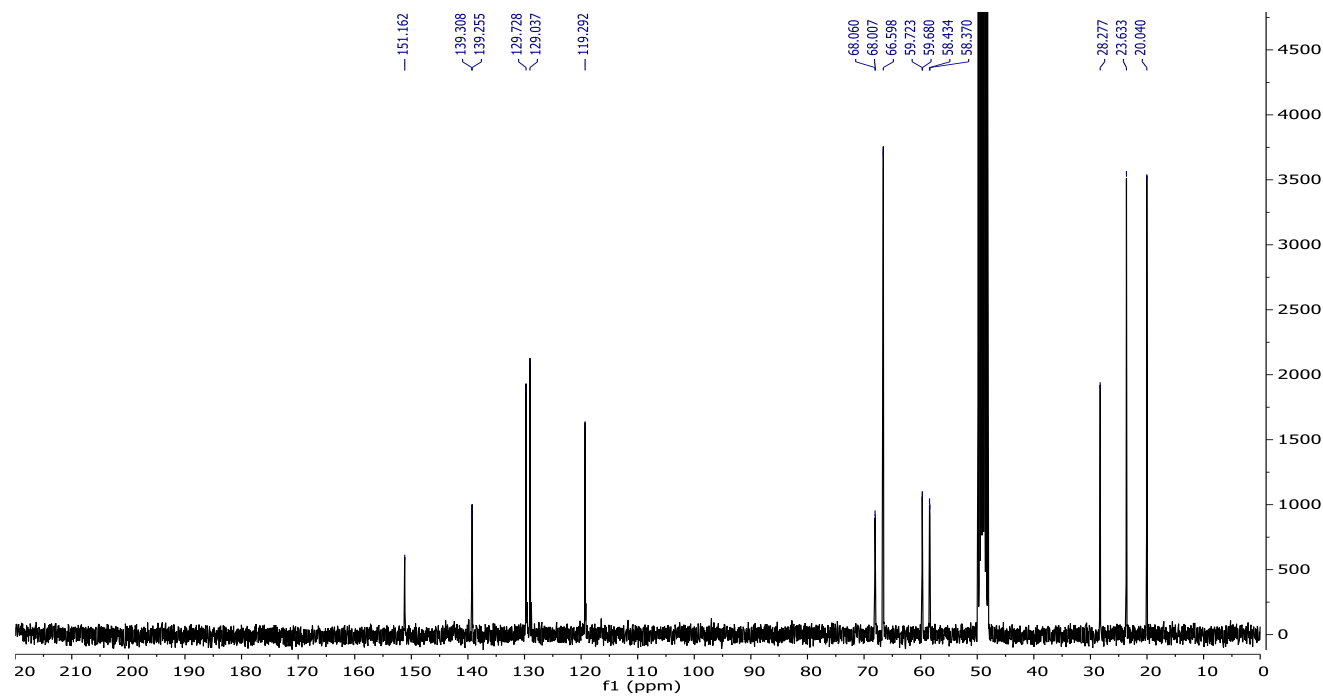
**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

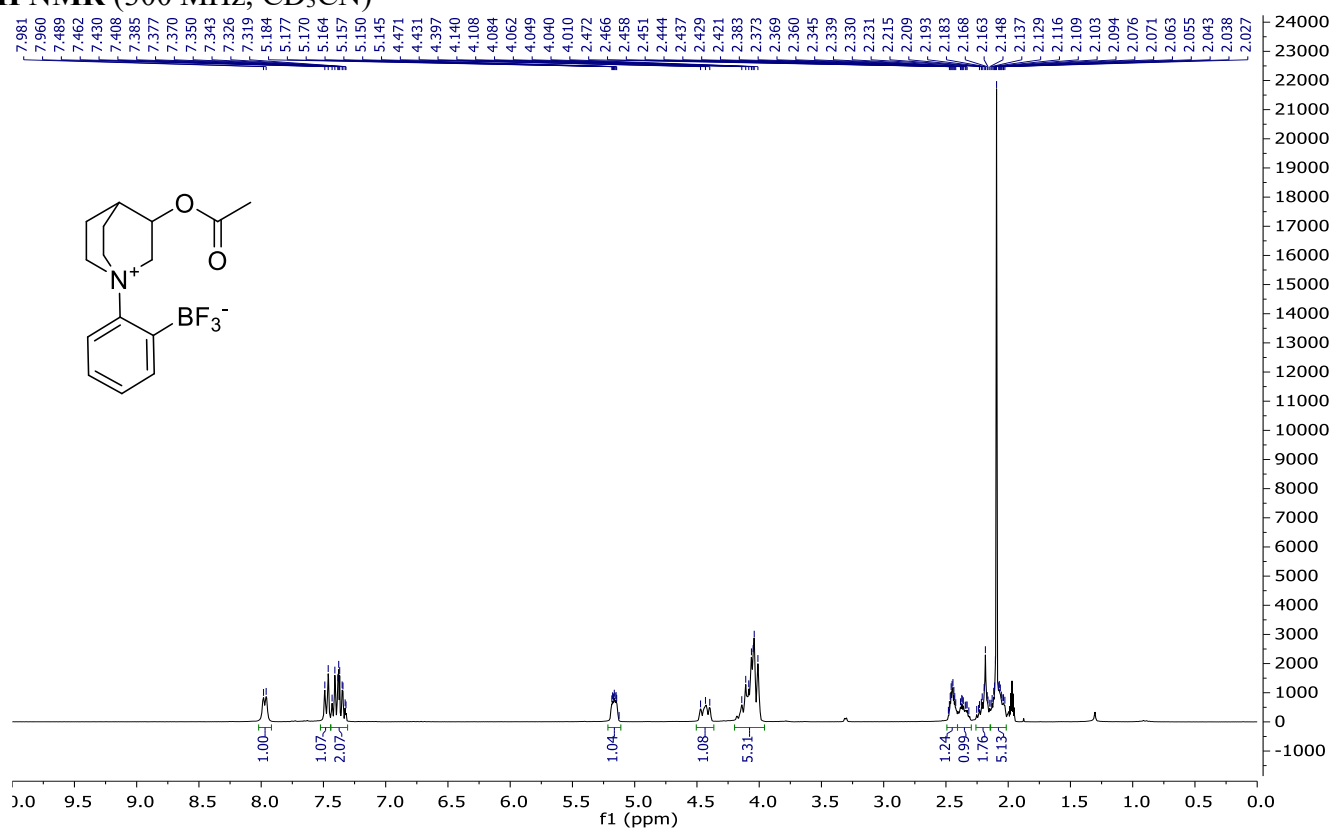


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

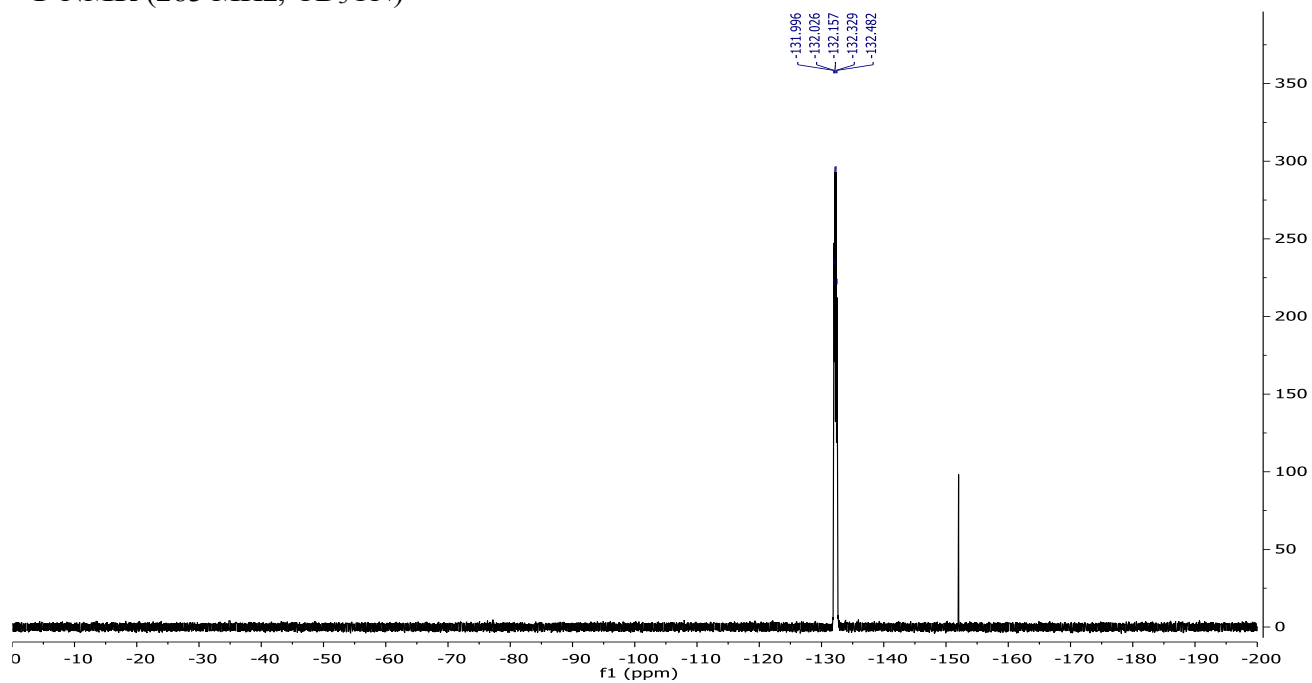


**(2-(3-Acetoxyquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115c**

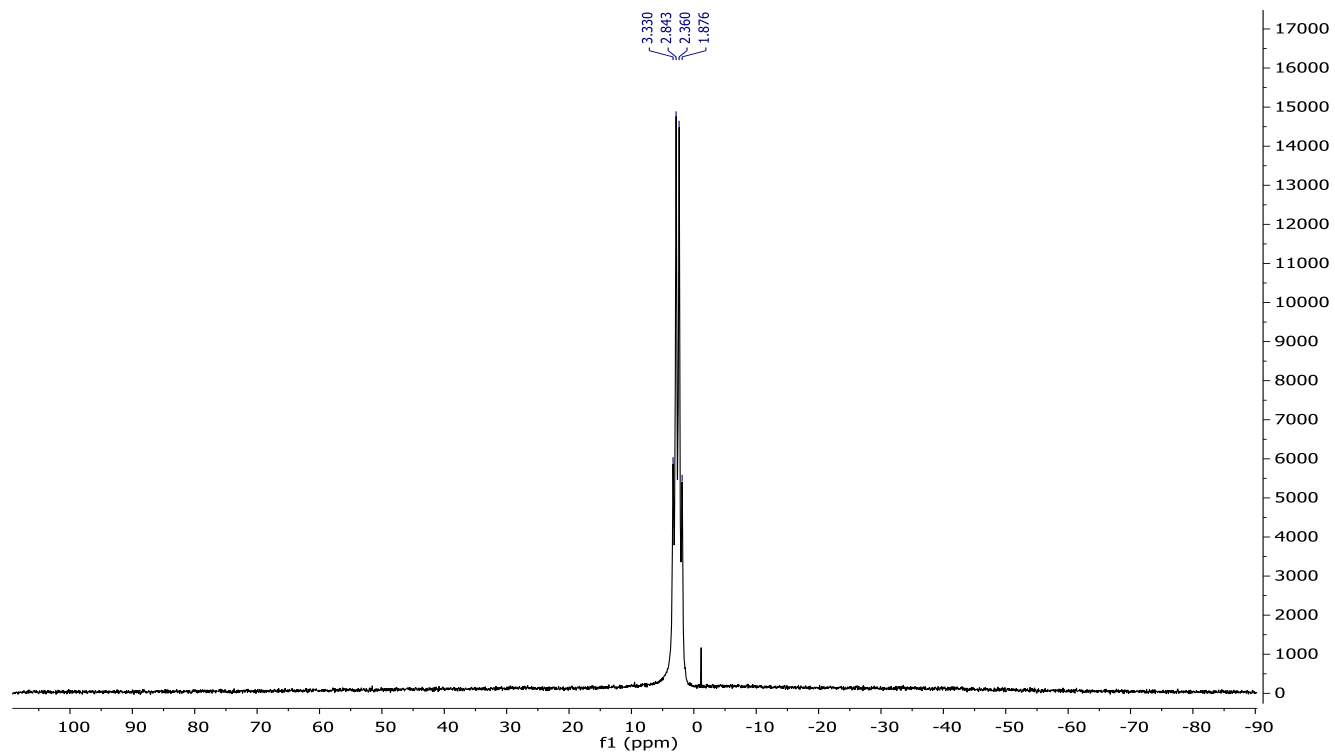
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



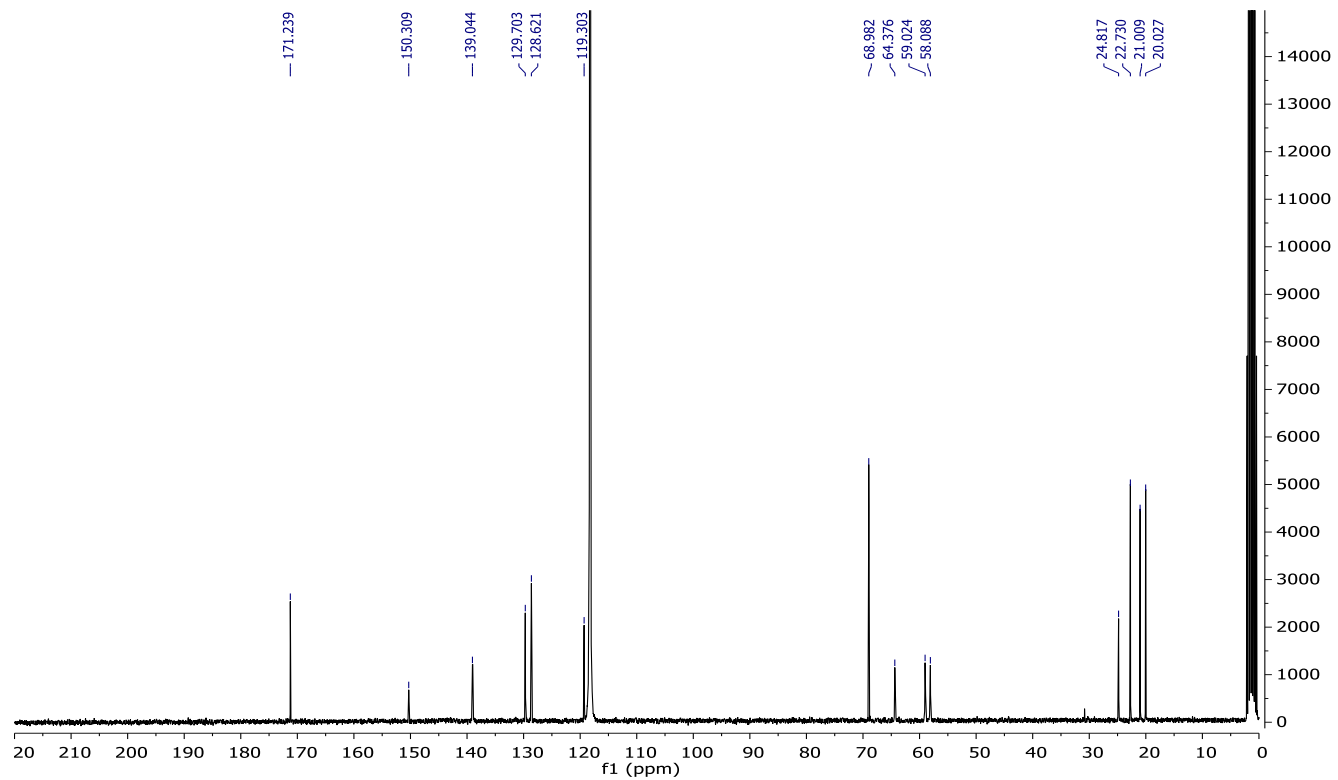
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



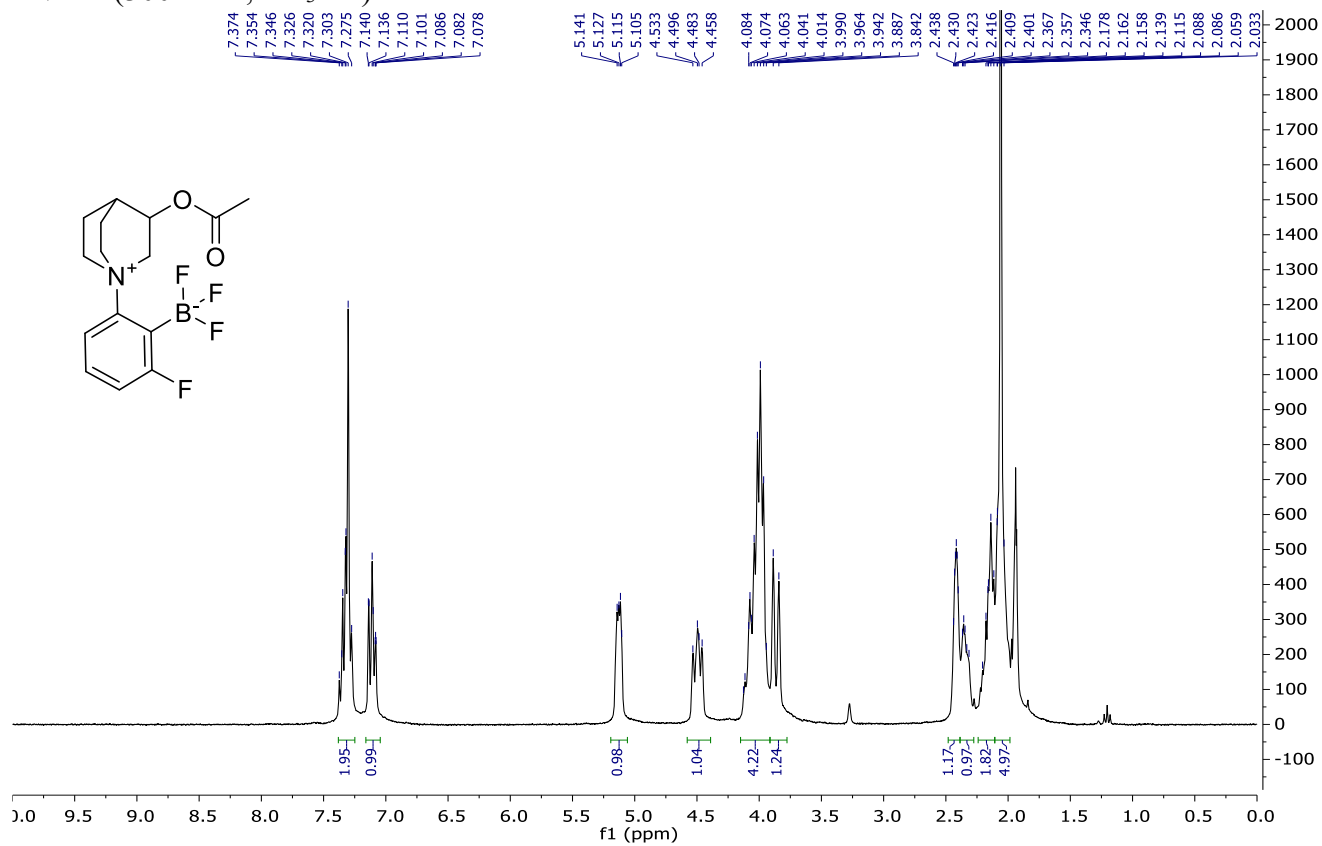
**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



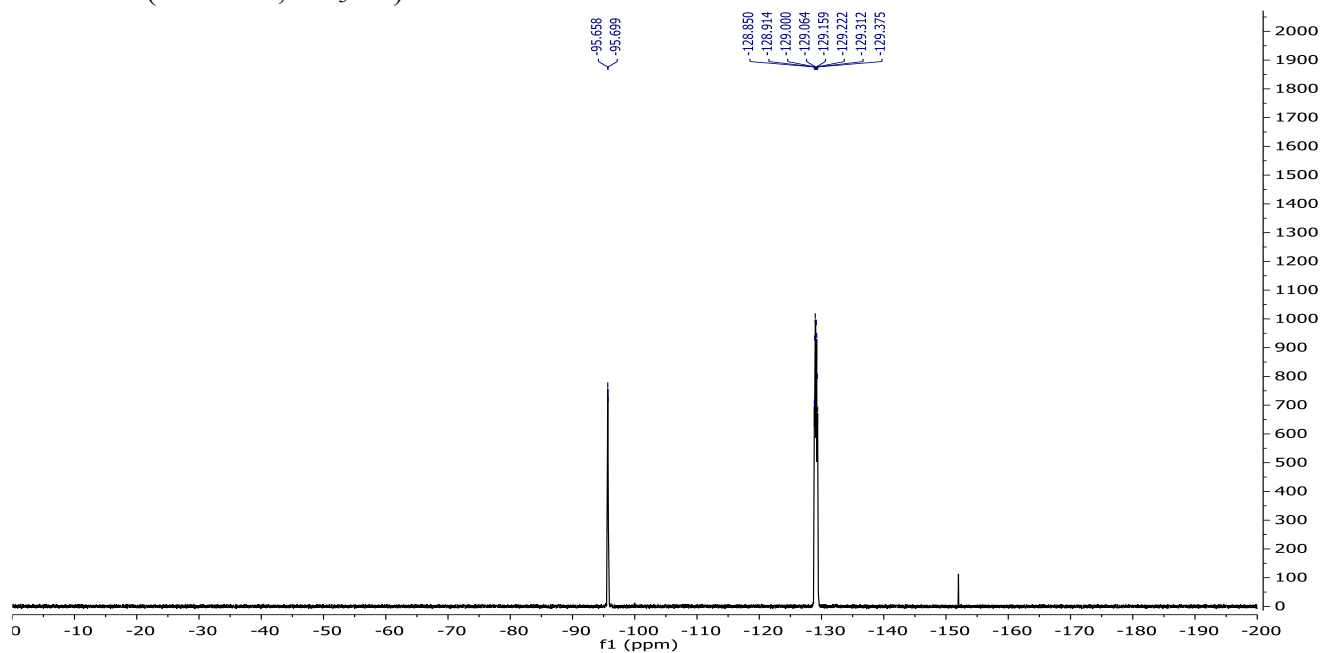


**(2-(3-Acetoxyquinuclidin-1-ium-1-yl)-6-fluorophenyl)trifluoroborate 115g**

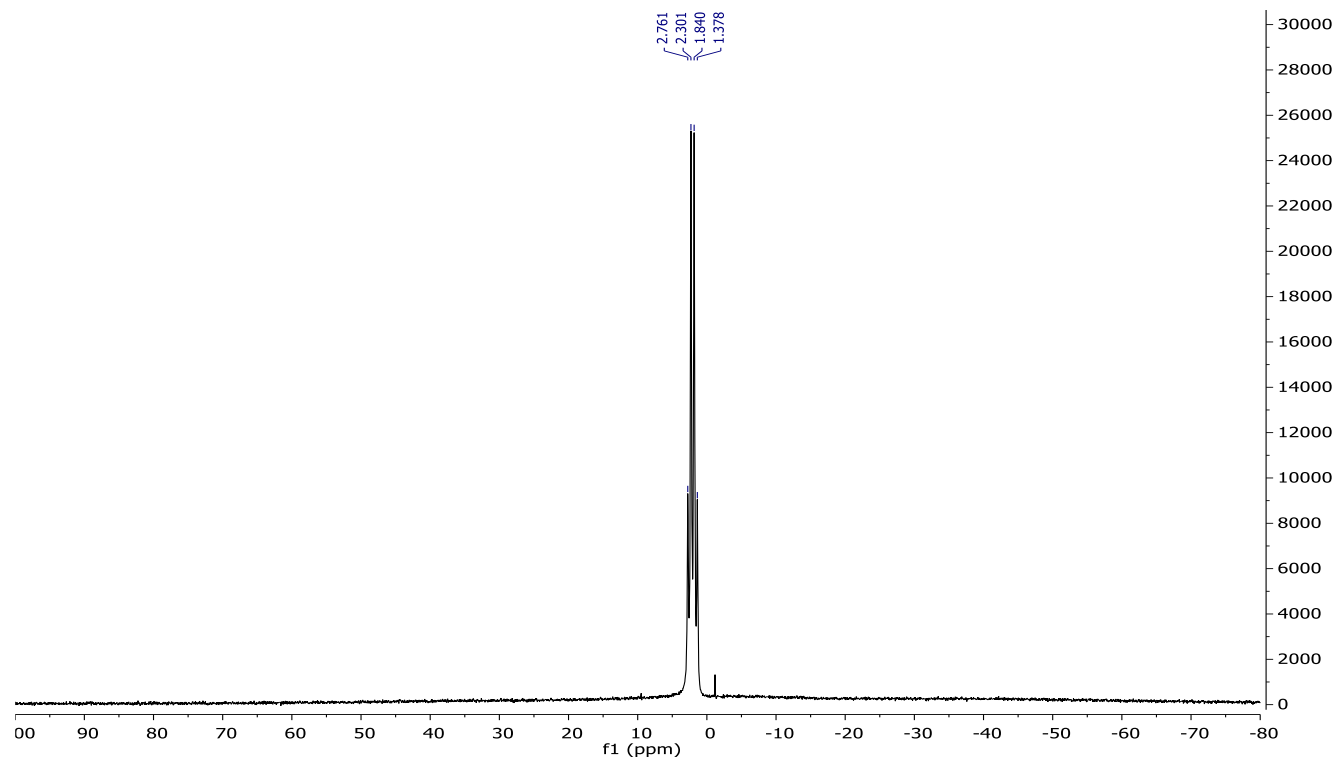
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



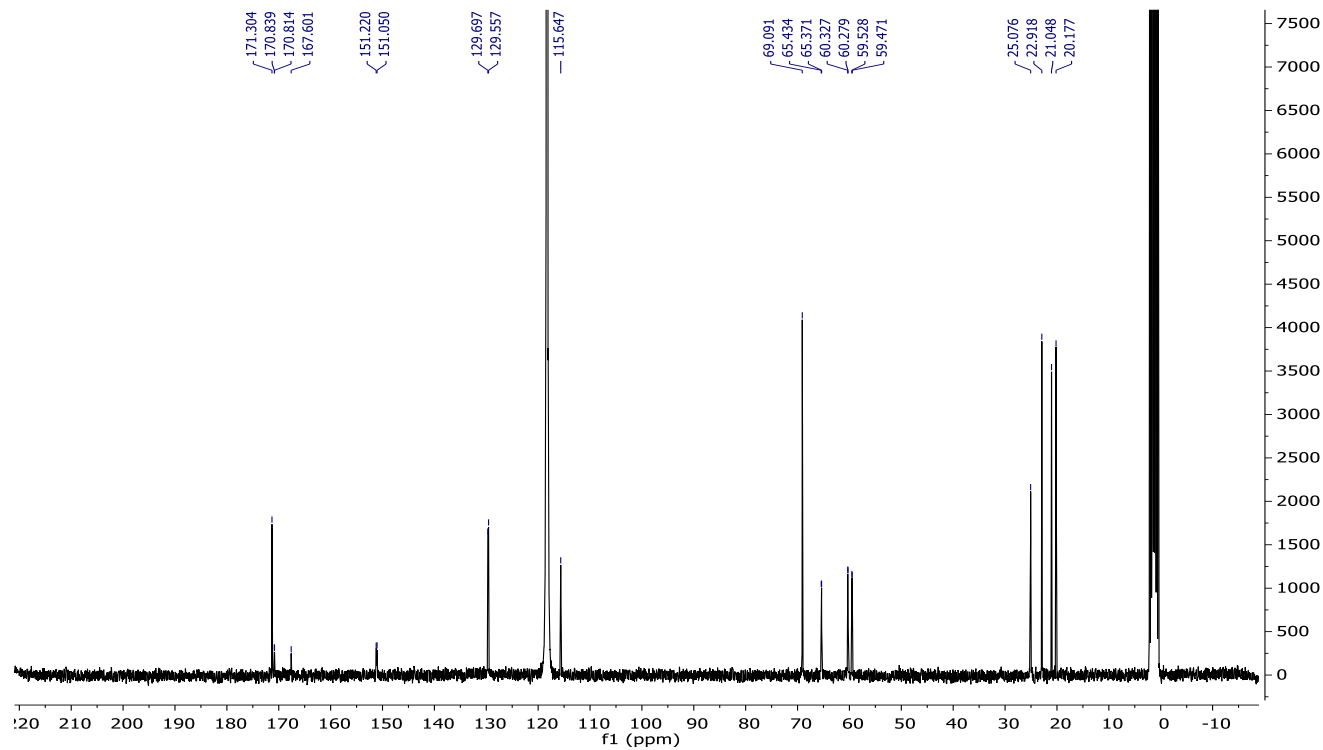
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

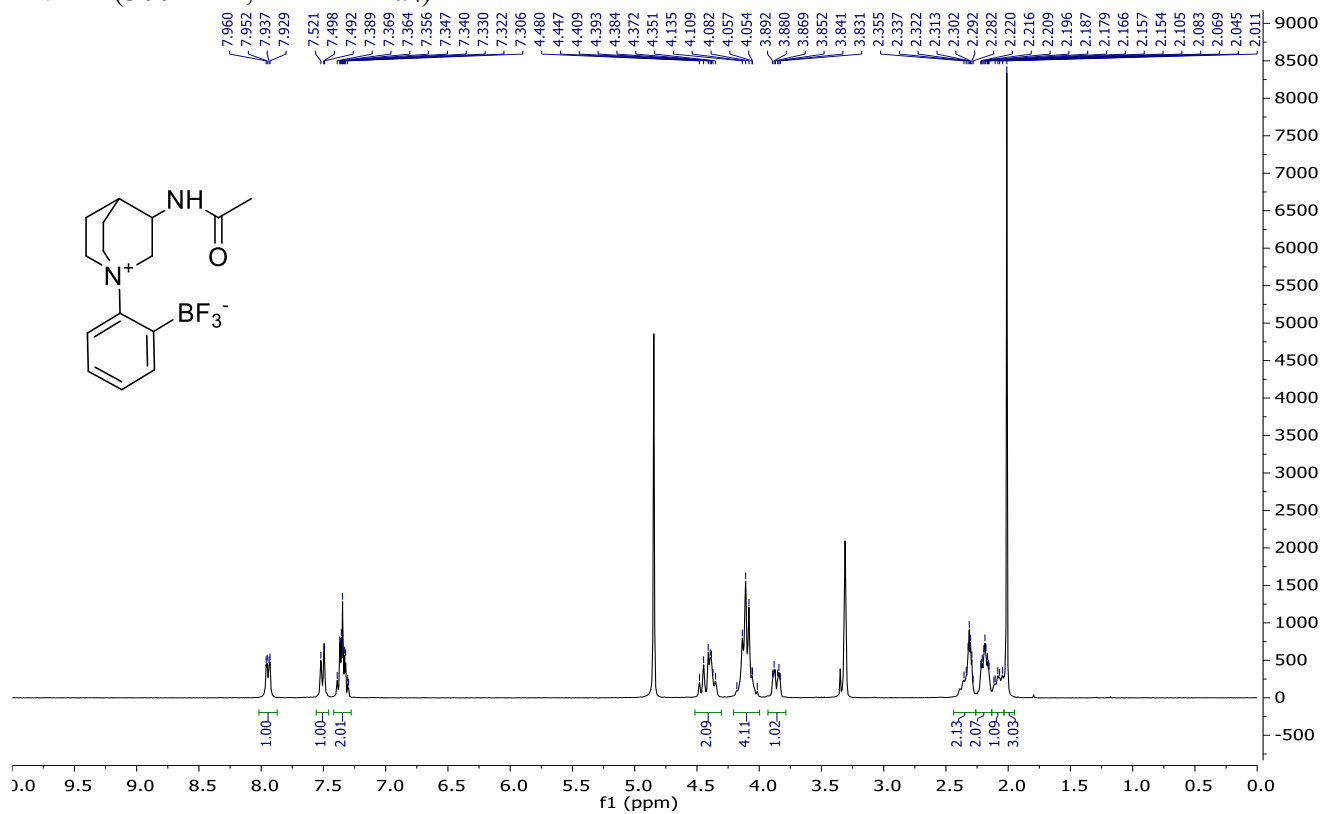


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

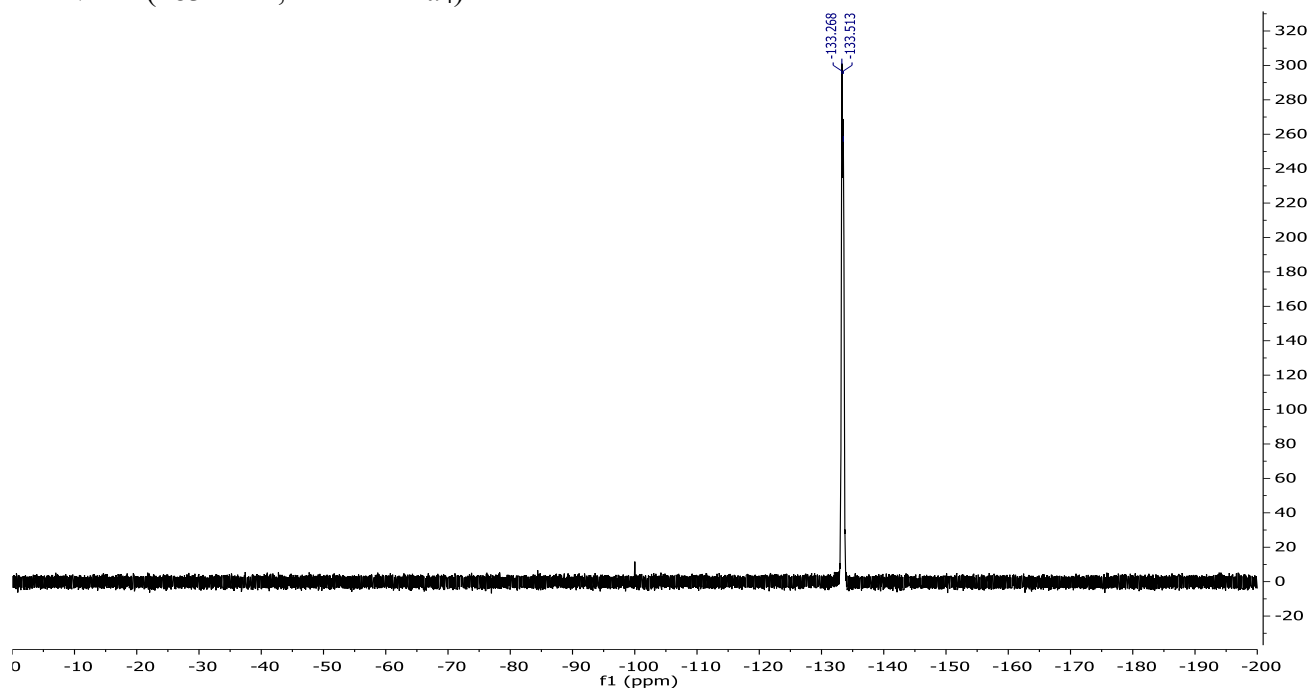


**(2-(3-Acetamidoquinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 115e**

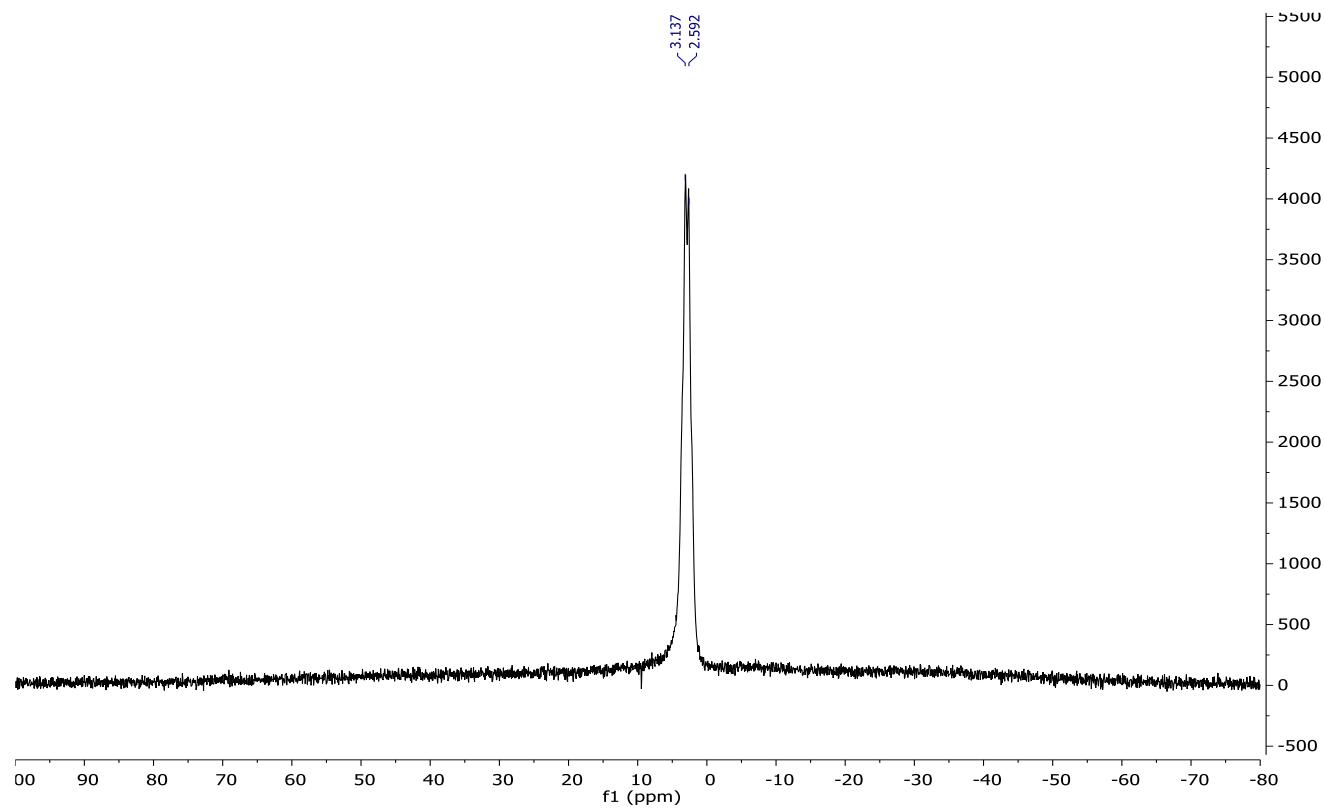
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



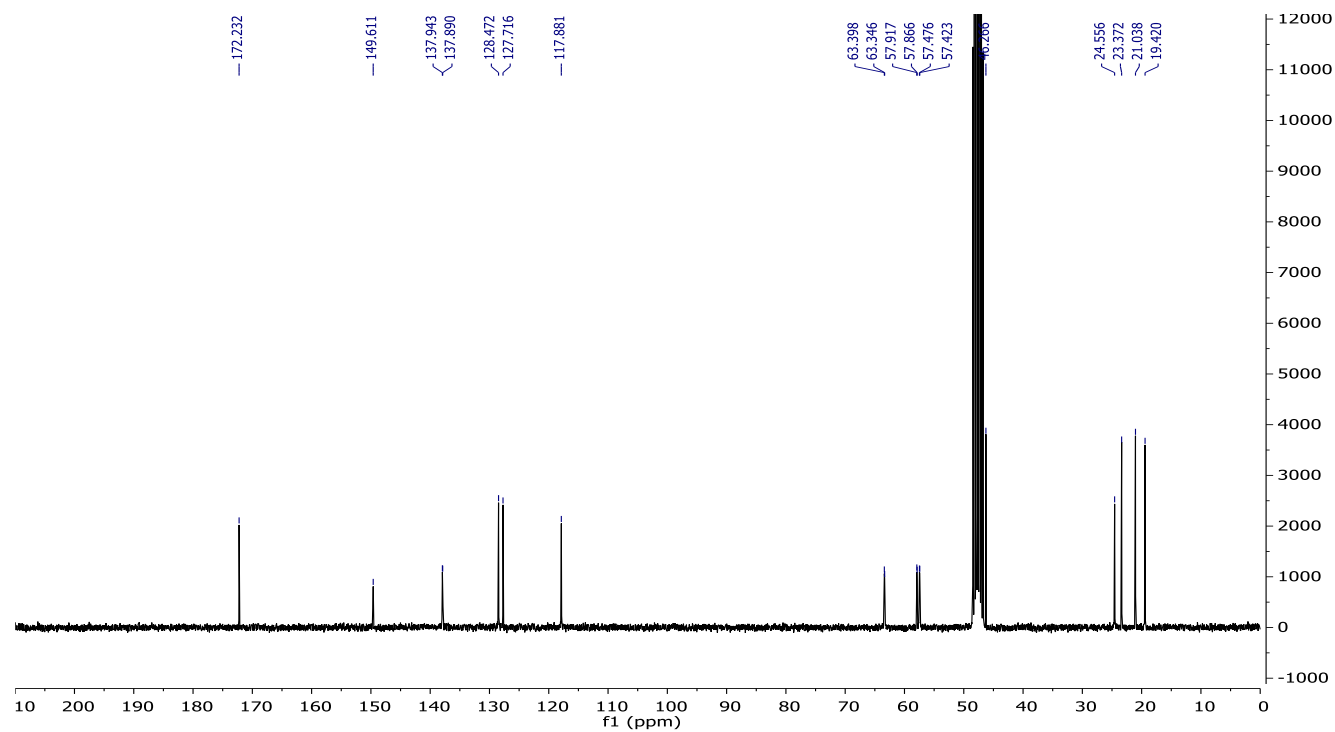
**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

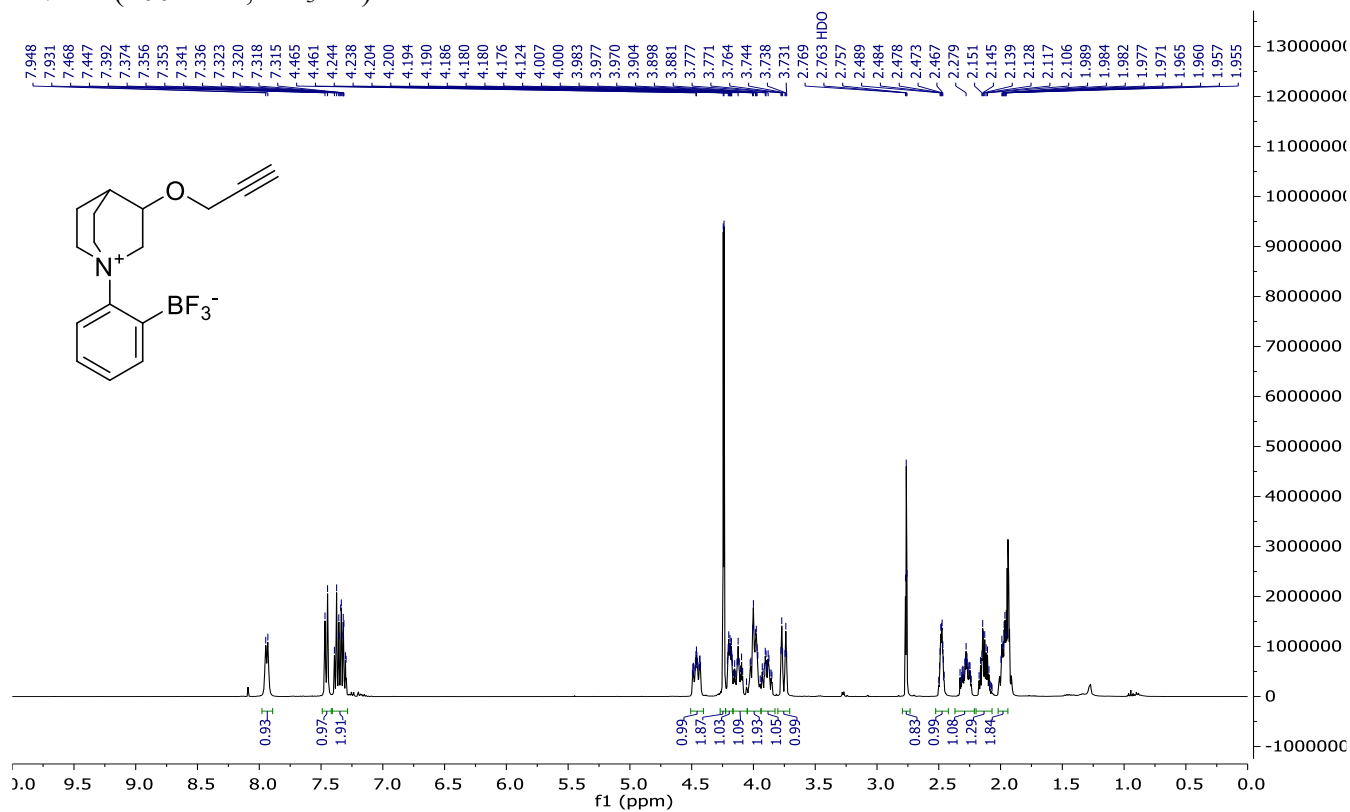


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

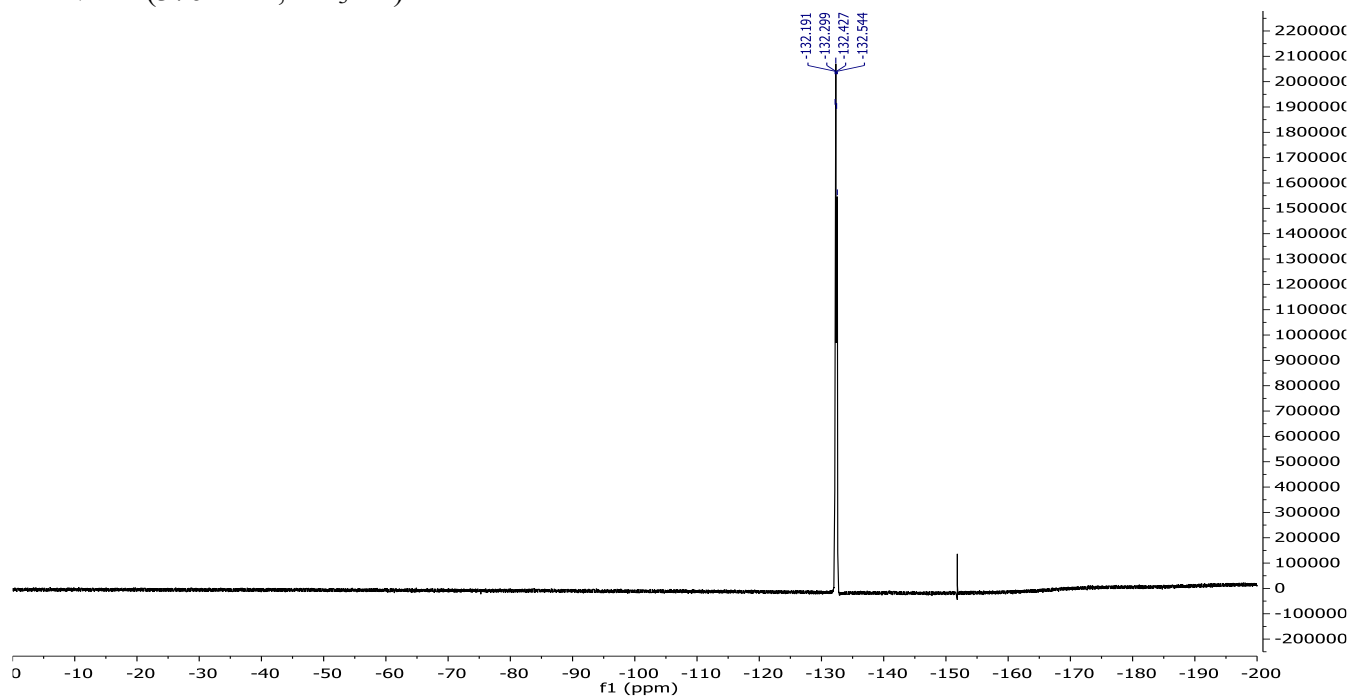


**(2-(3-(Prop-2-yn-1-yloxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 120**

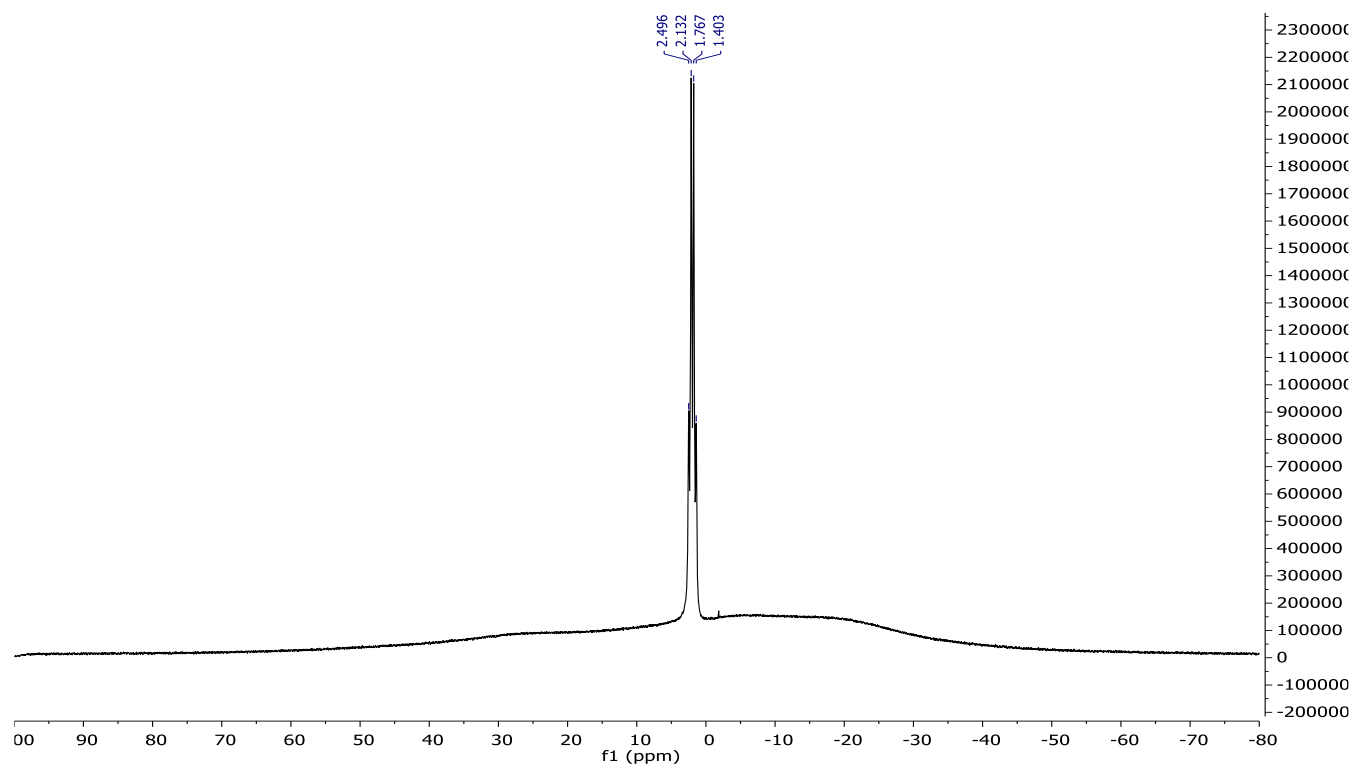
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



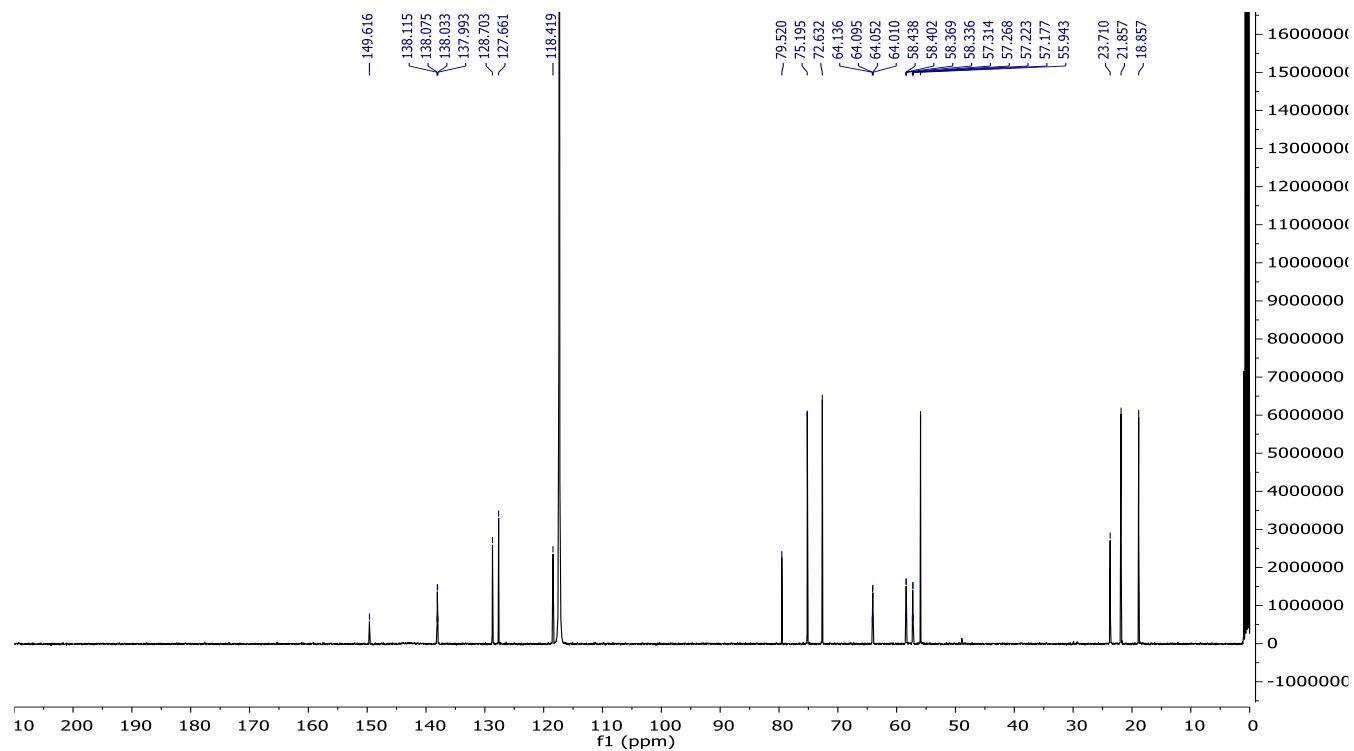
**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

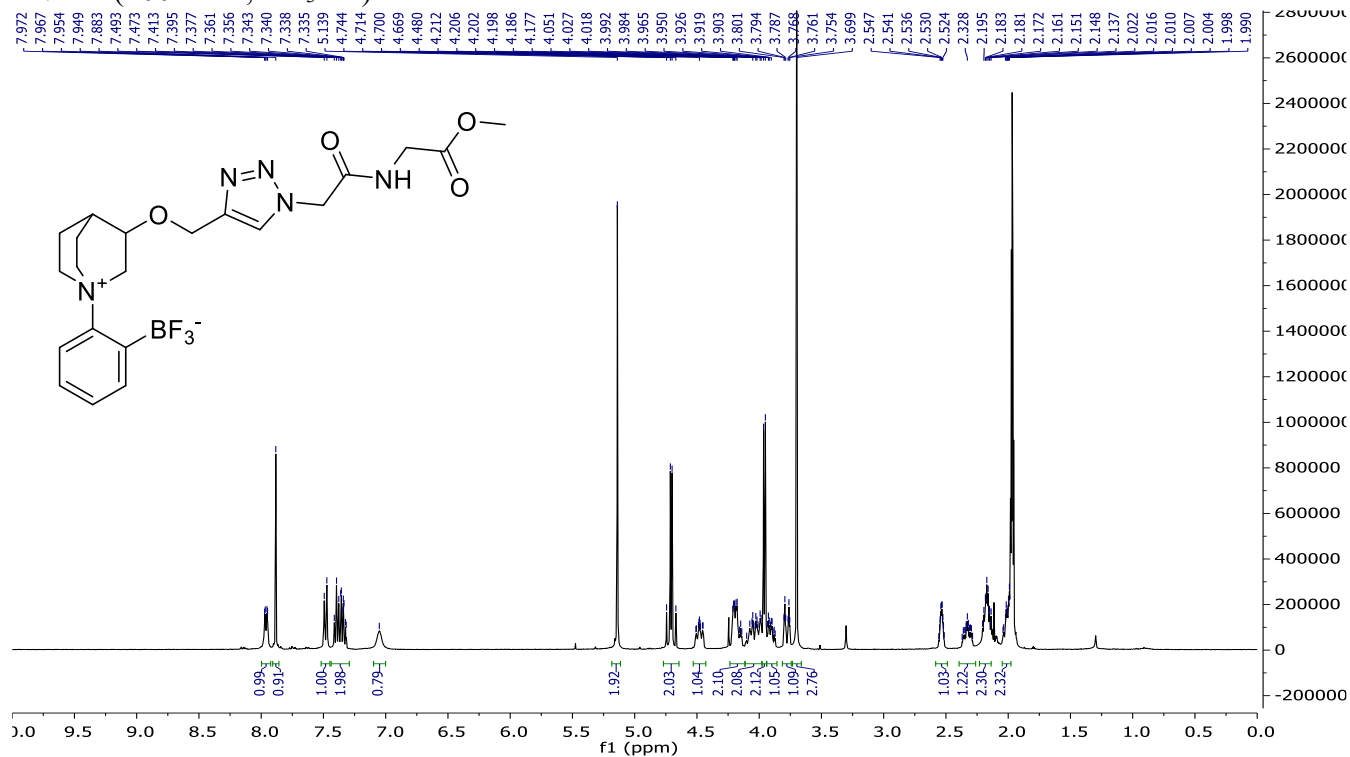


**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

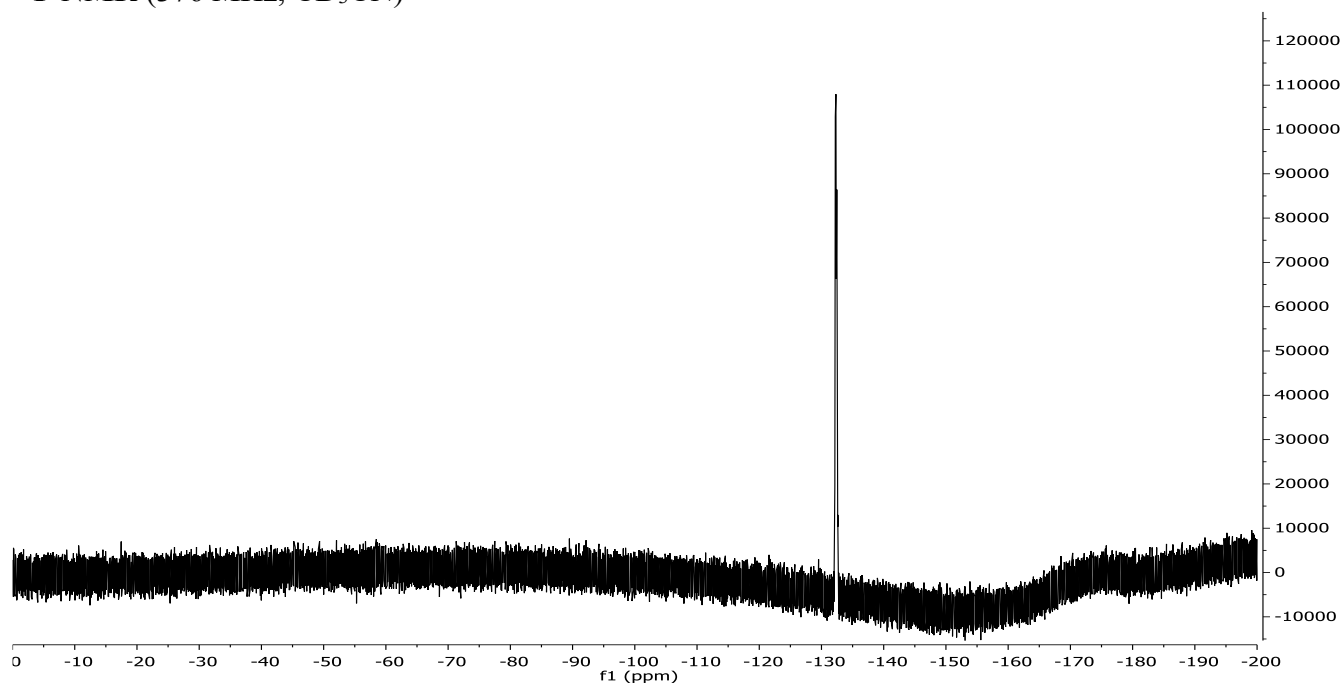


**(2-(3-((1-(2-((2-Methoxy-2-oxoethyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 125**

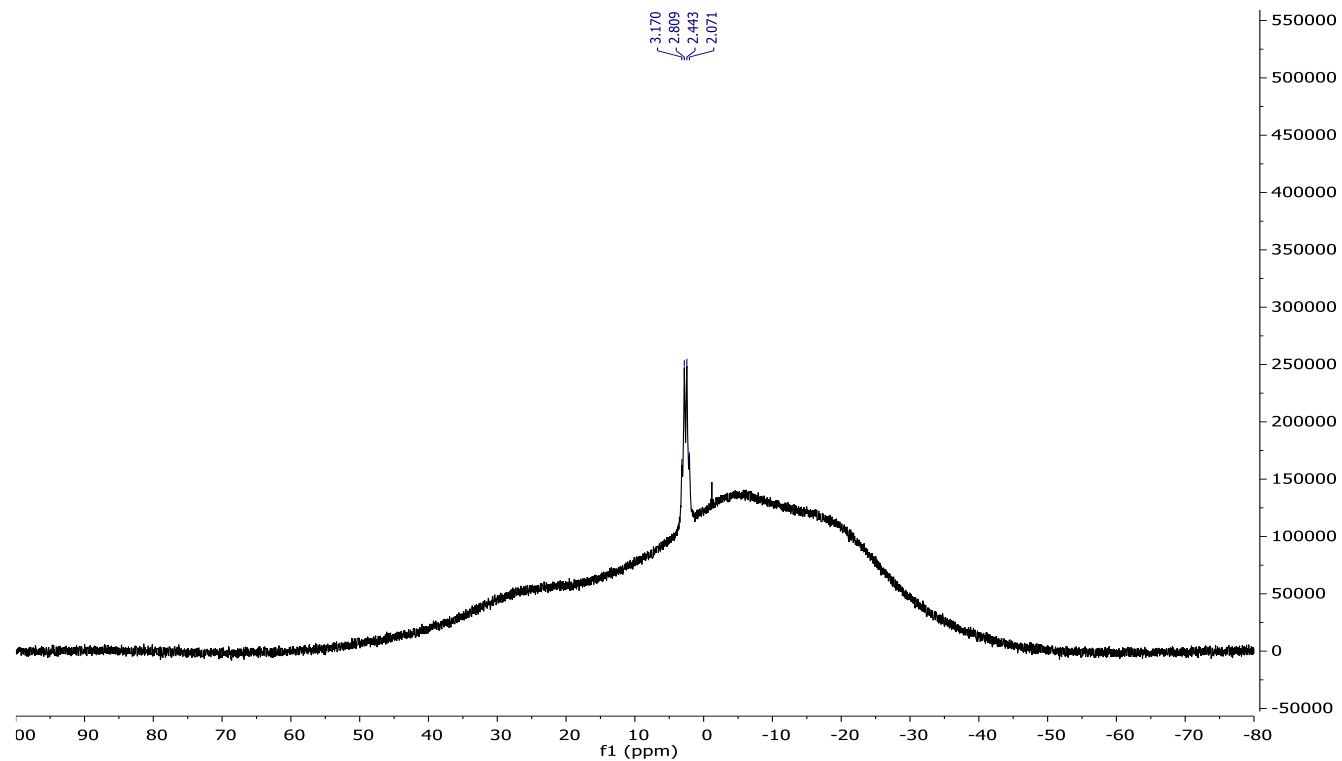
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



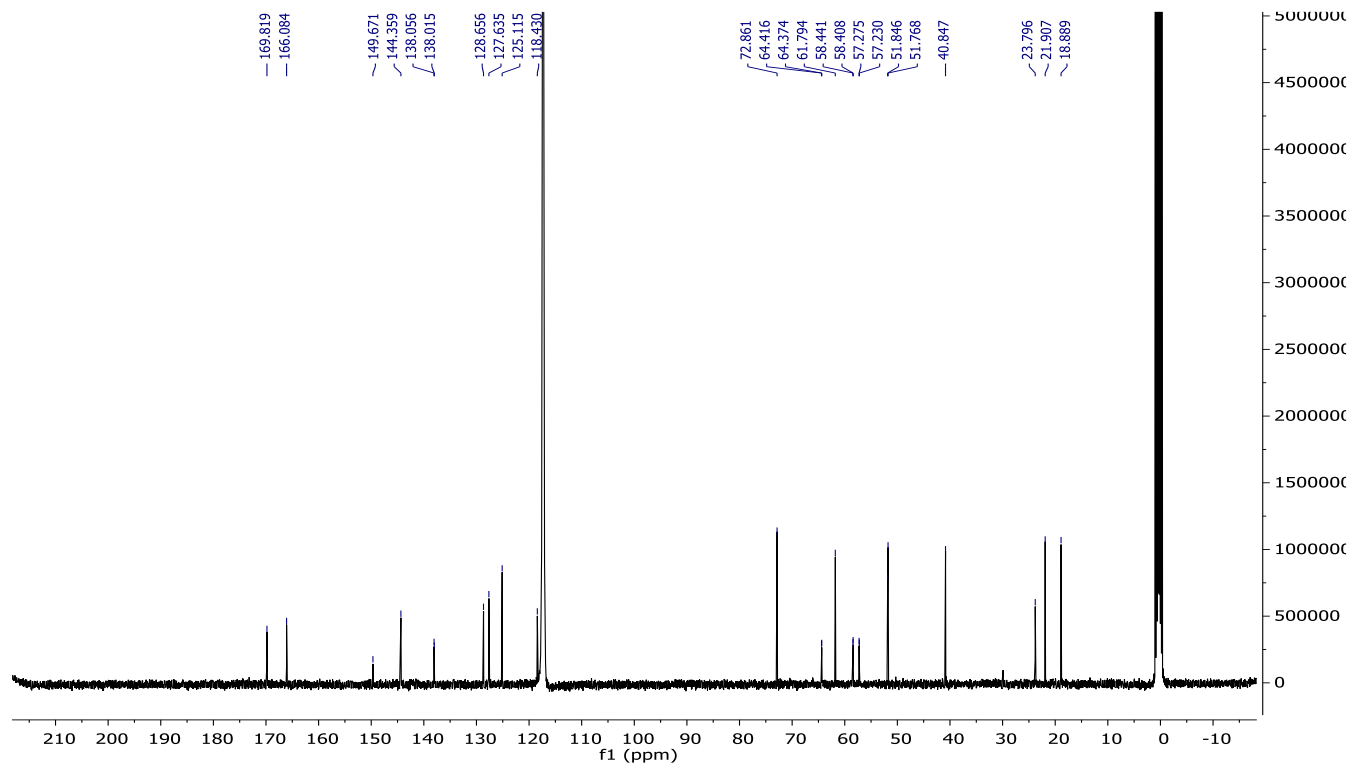
**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



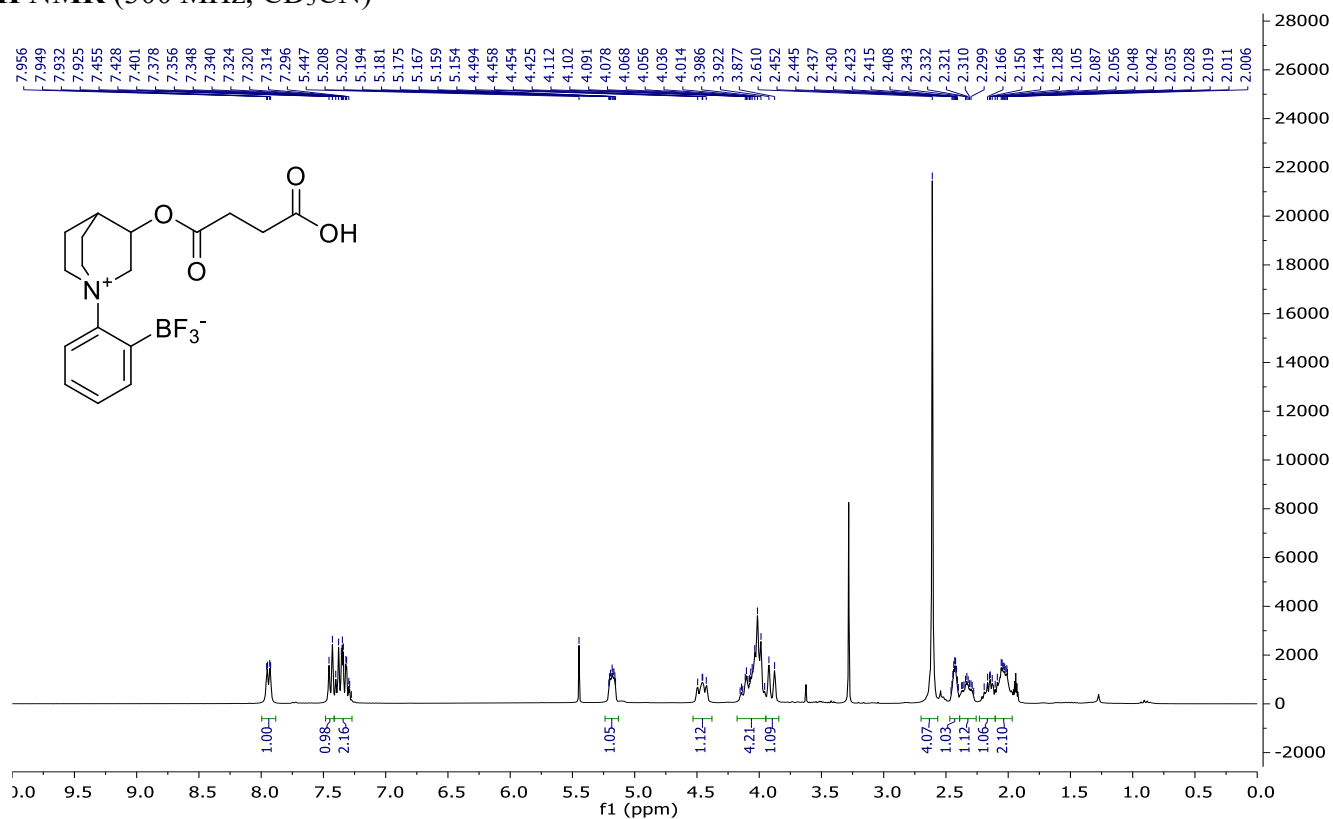
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



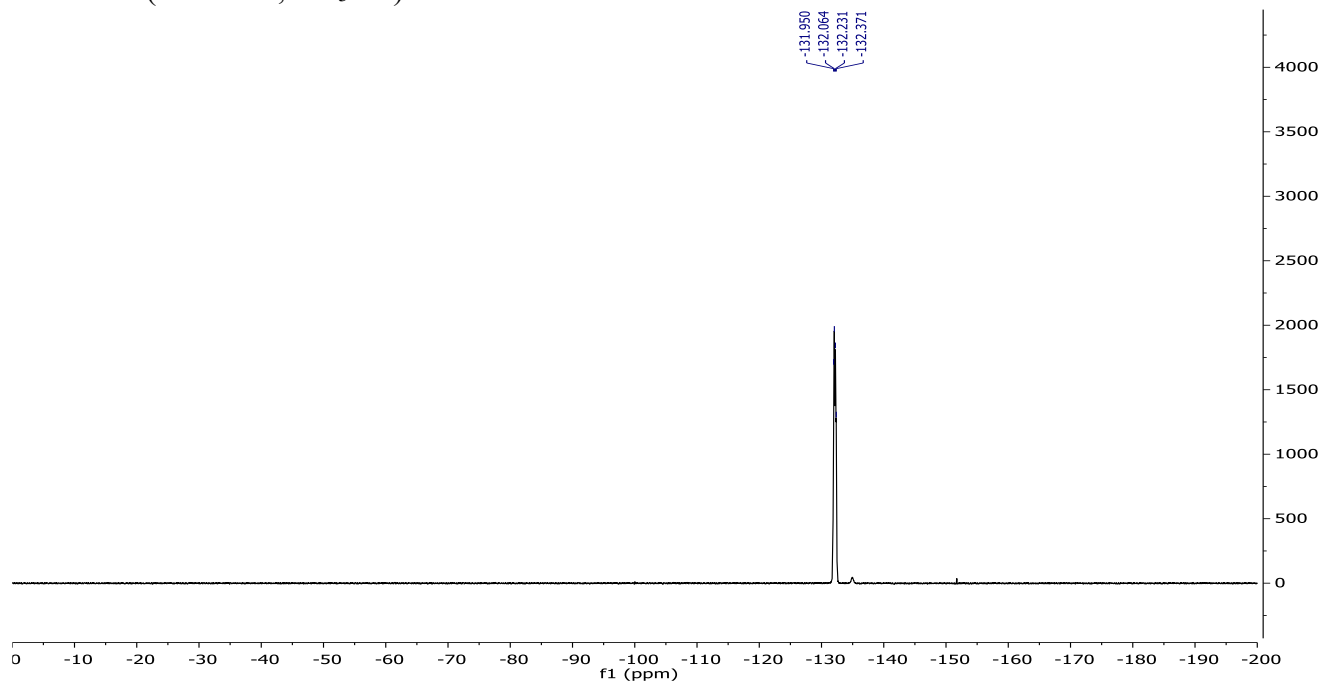


**(2-(3-((3-Carboxypropanoyl)oxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 117**

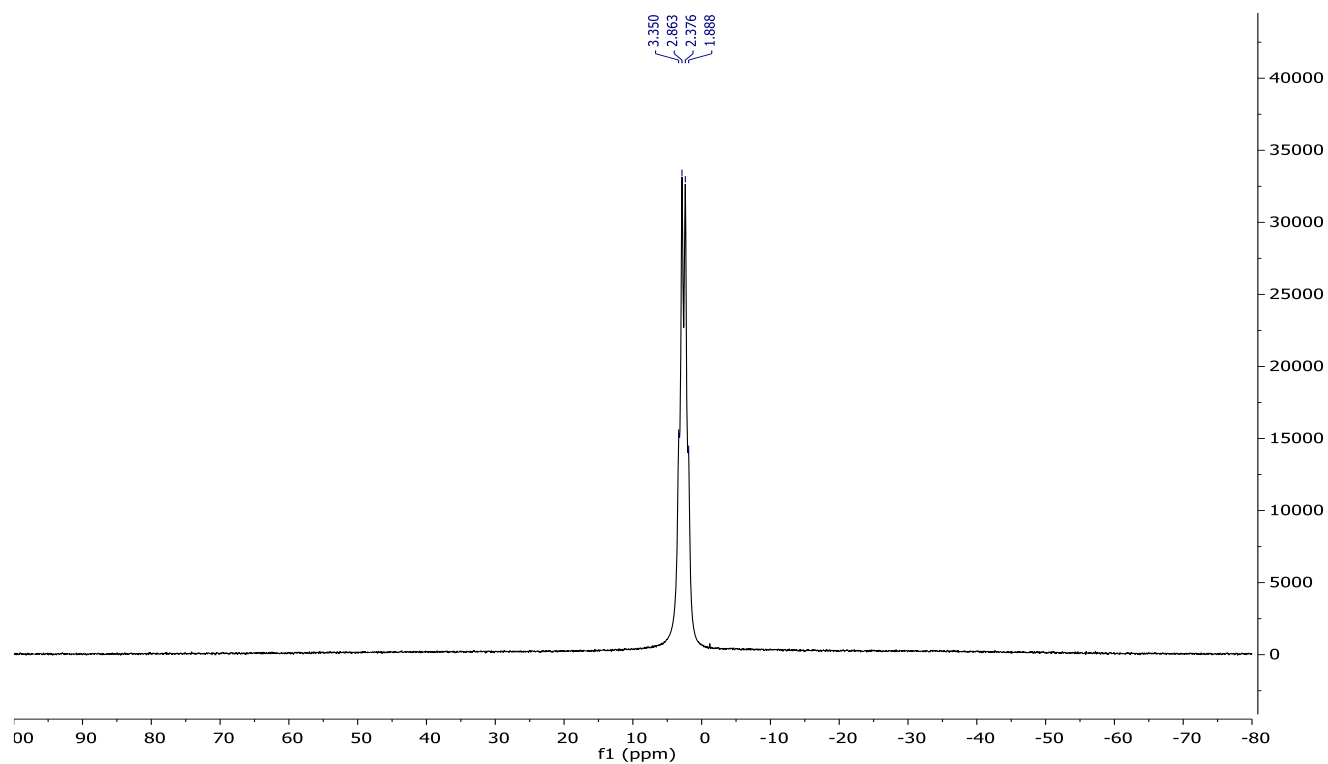
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



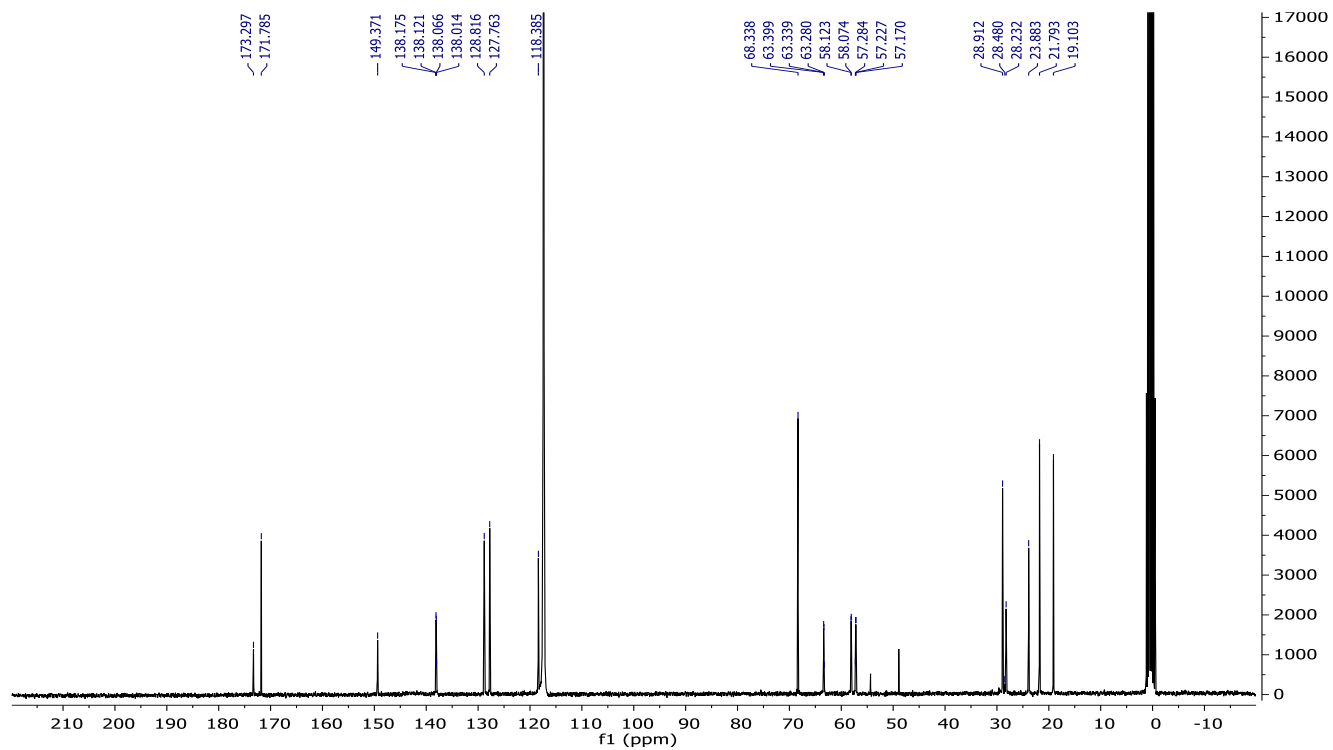
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

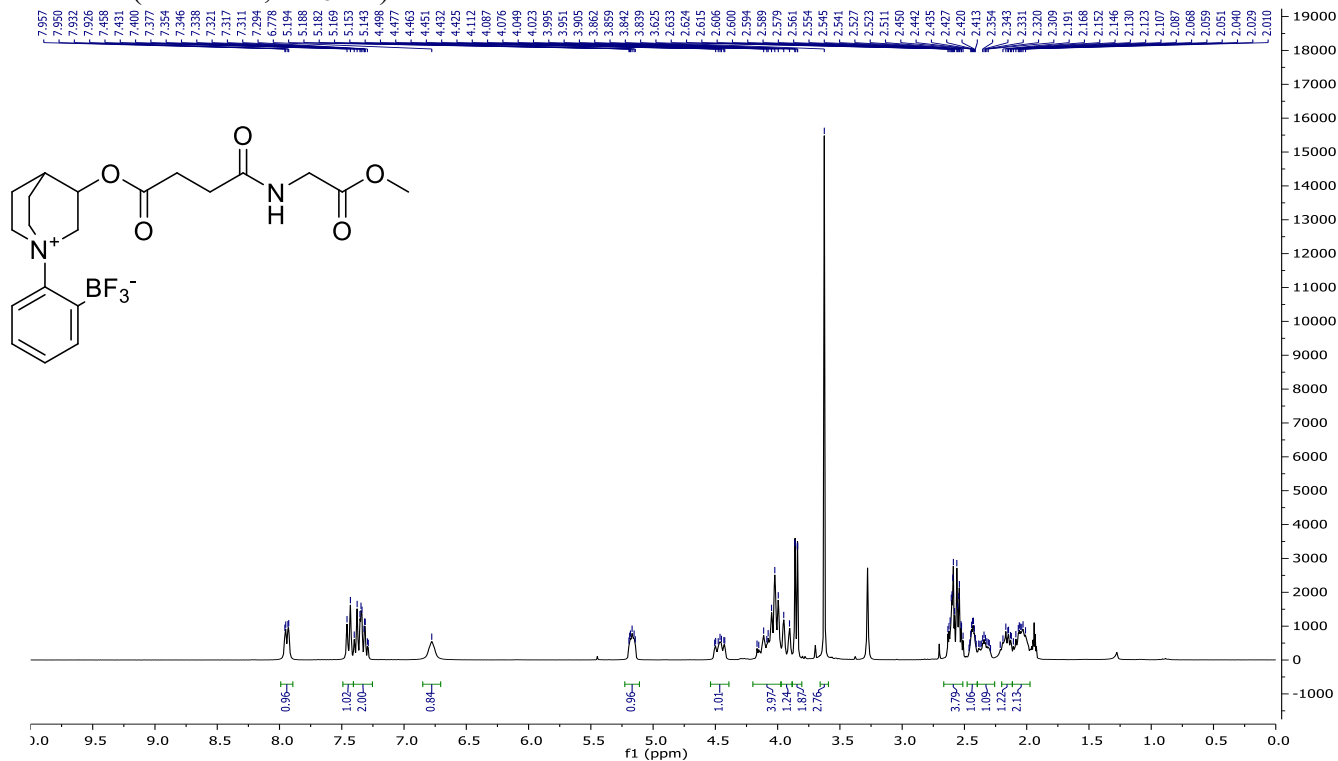


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

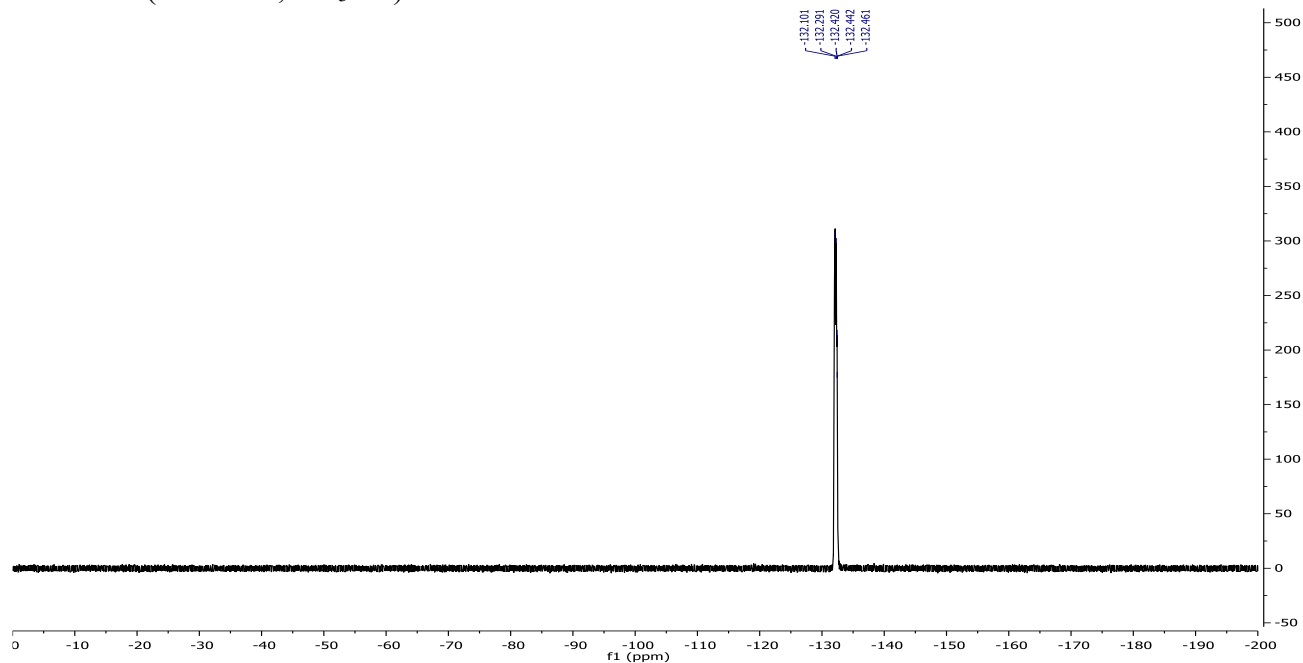


**(2-(3-((4-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)-4-oxobutanoyl)oxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 118**

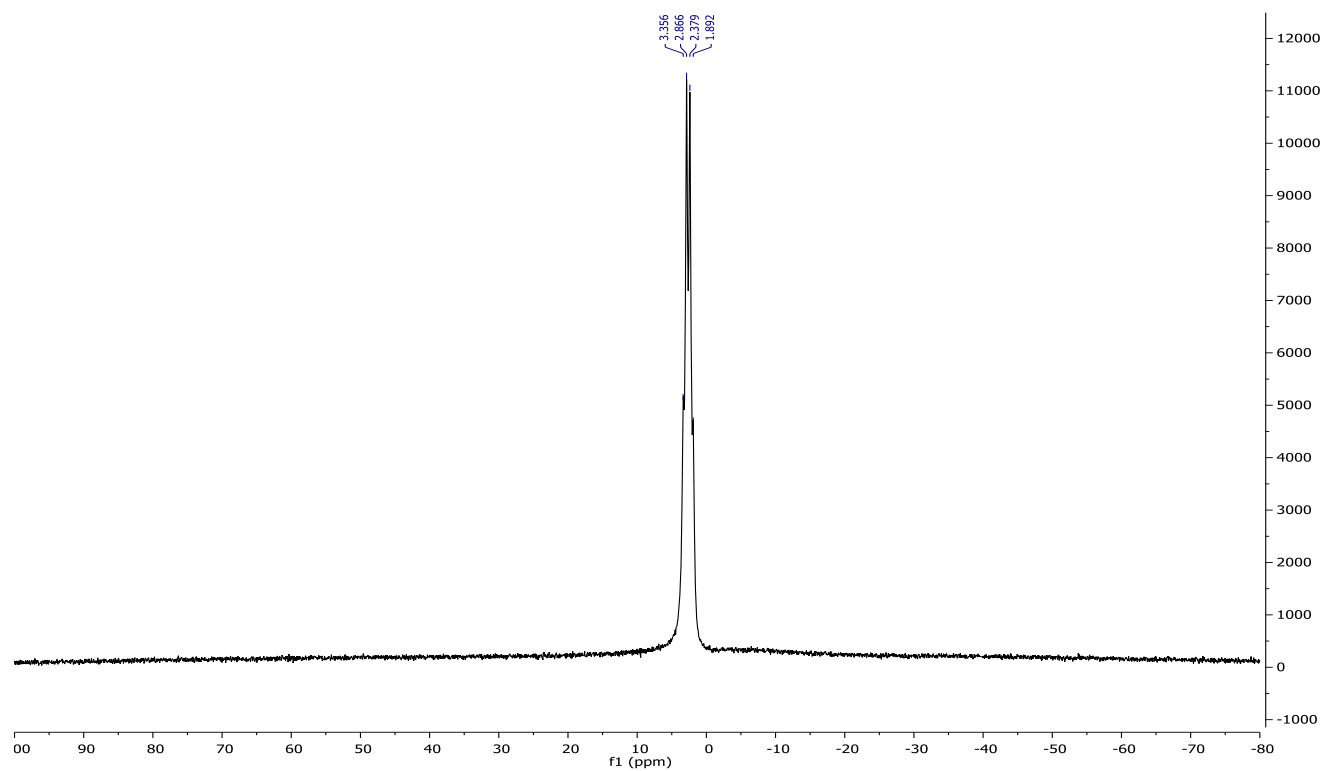
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



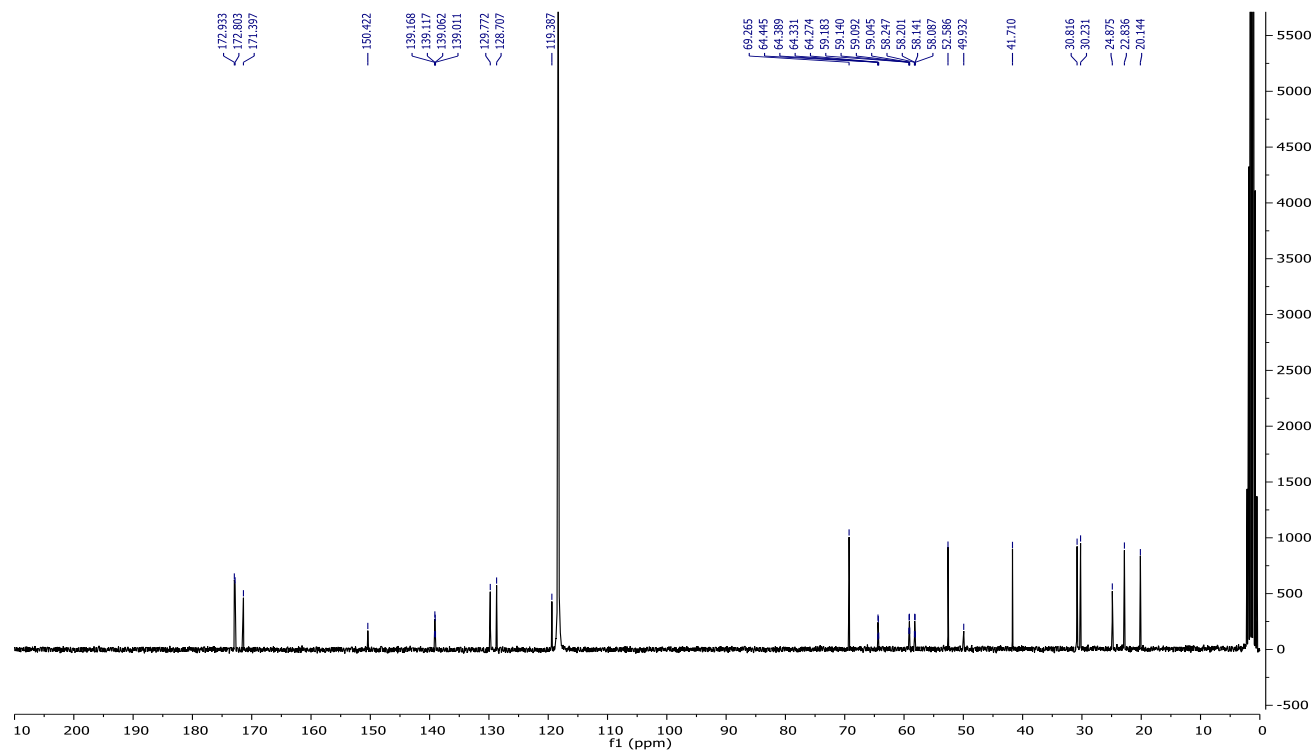
**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

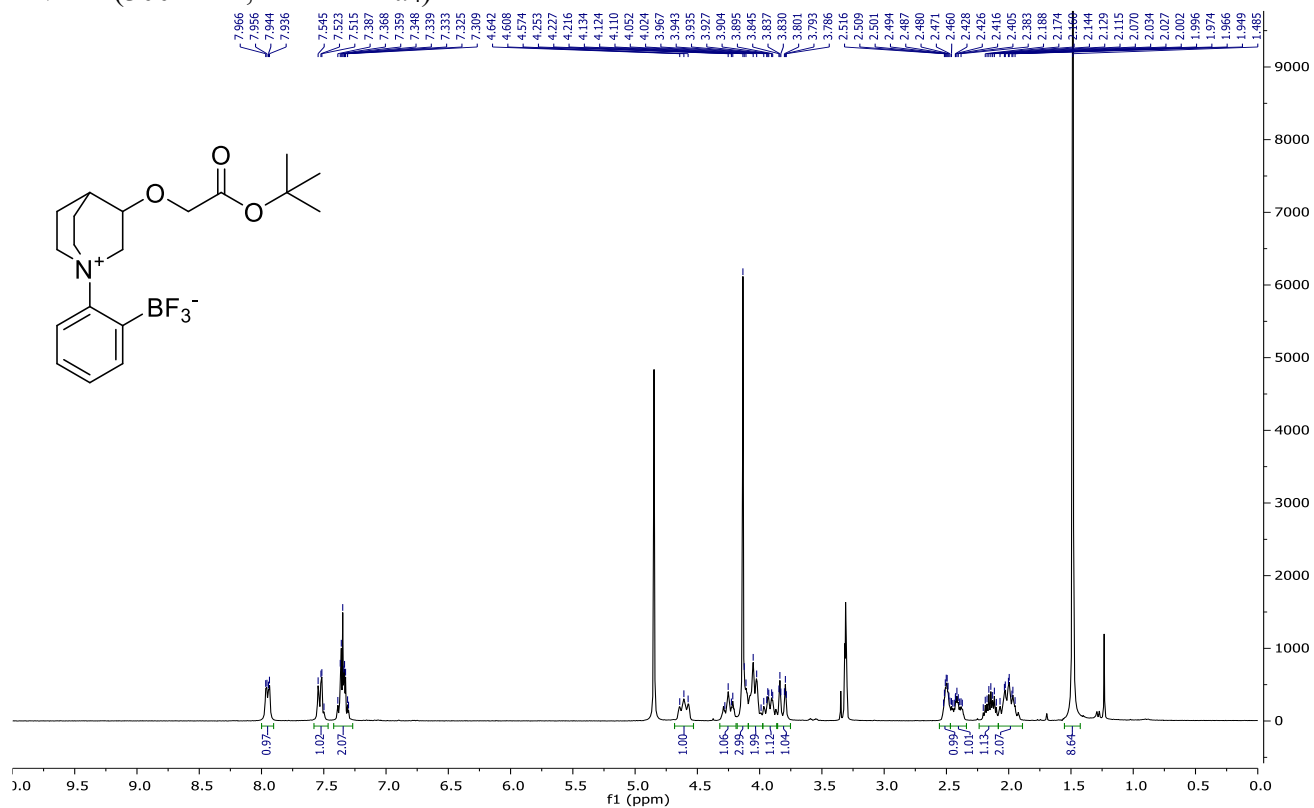


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**

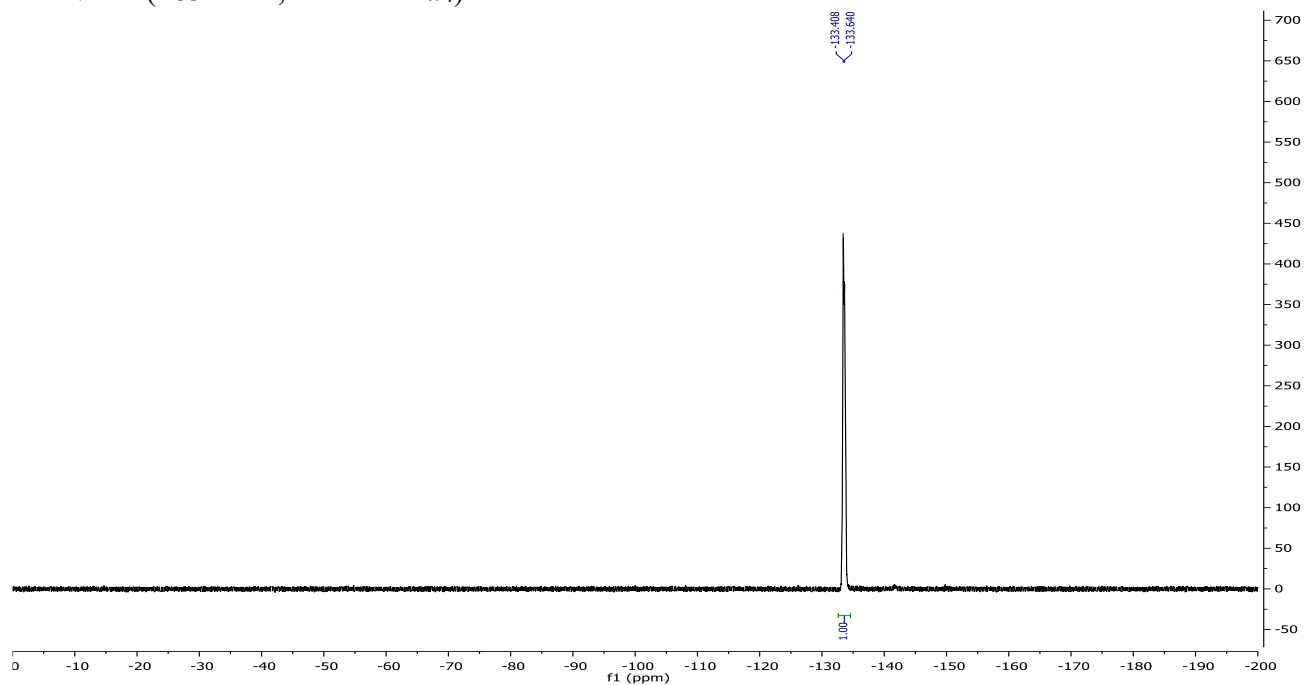


**(2-(3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 122**

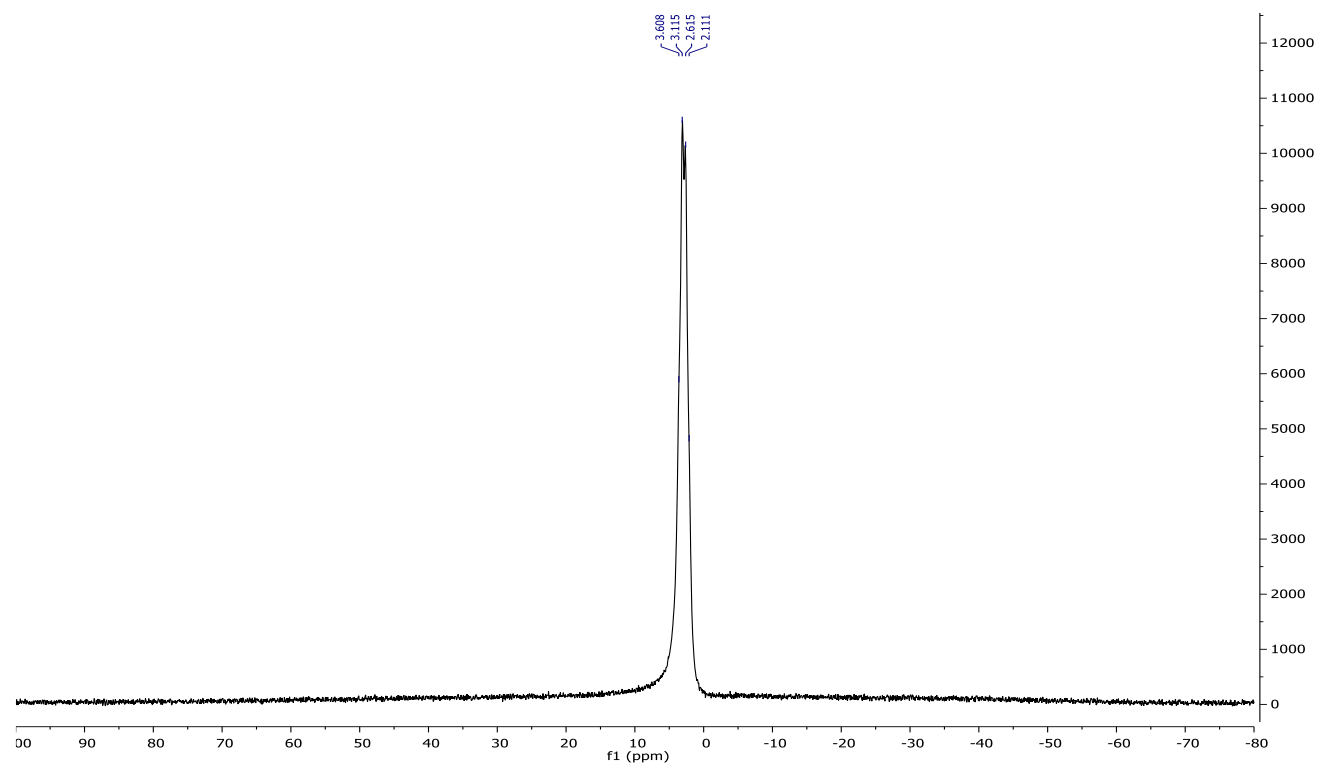
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )**



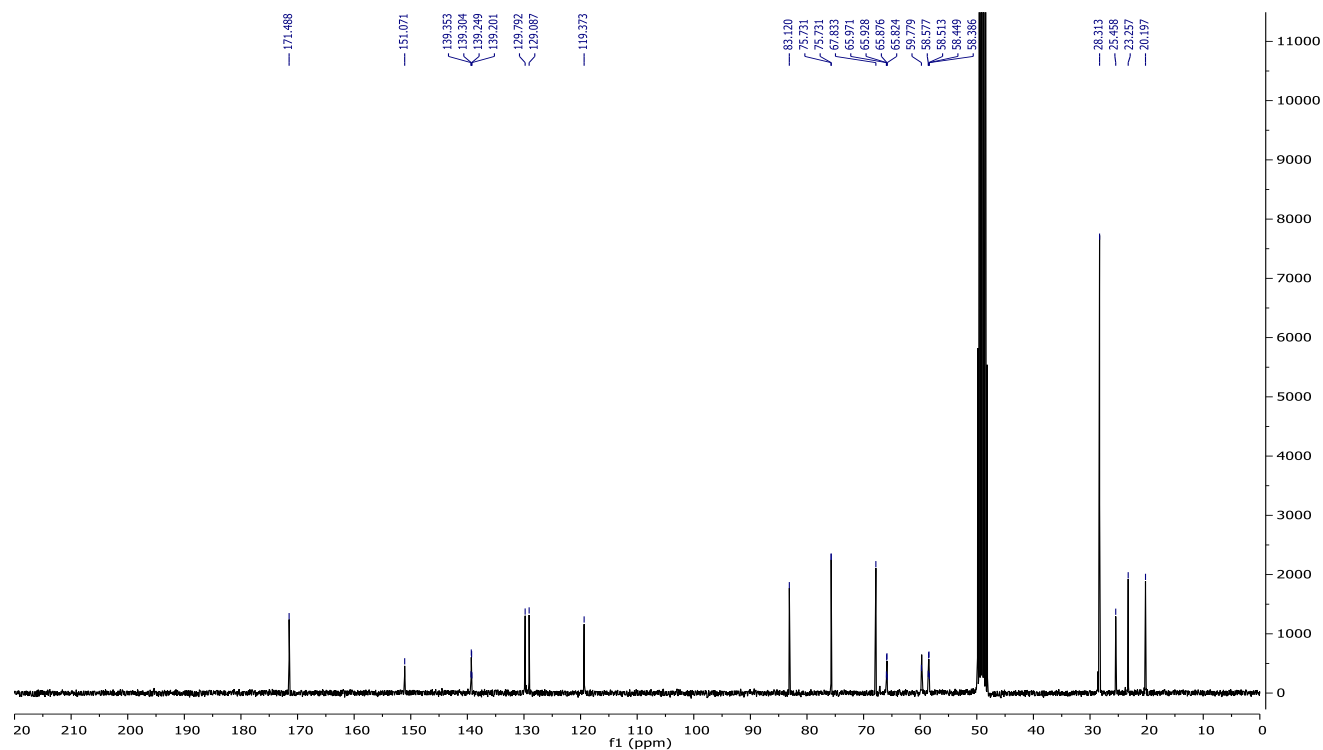
**$^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz, Methanol- $d_4$ )**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

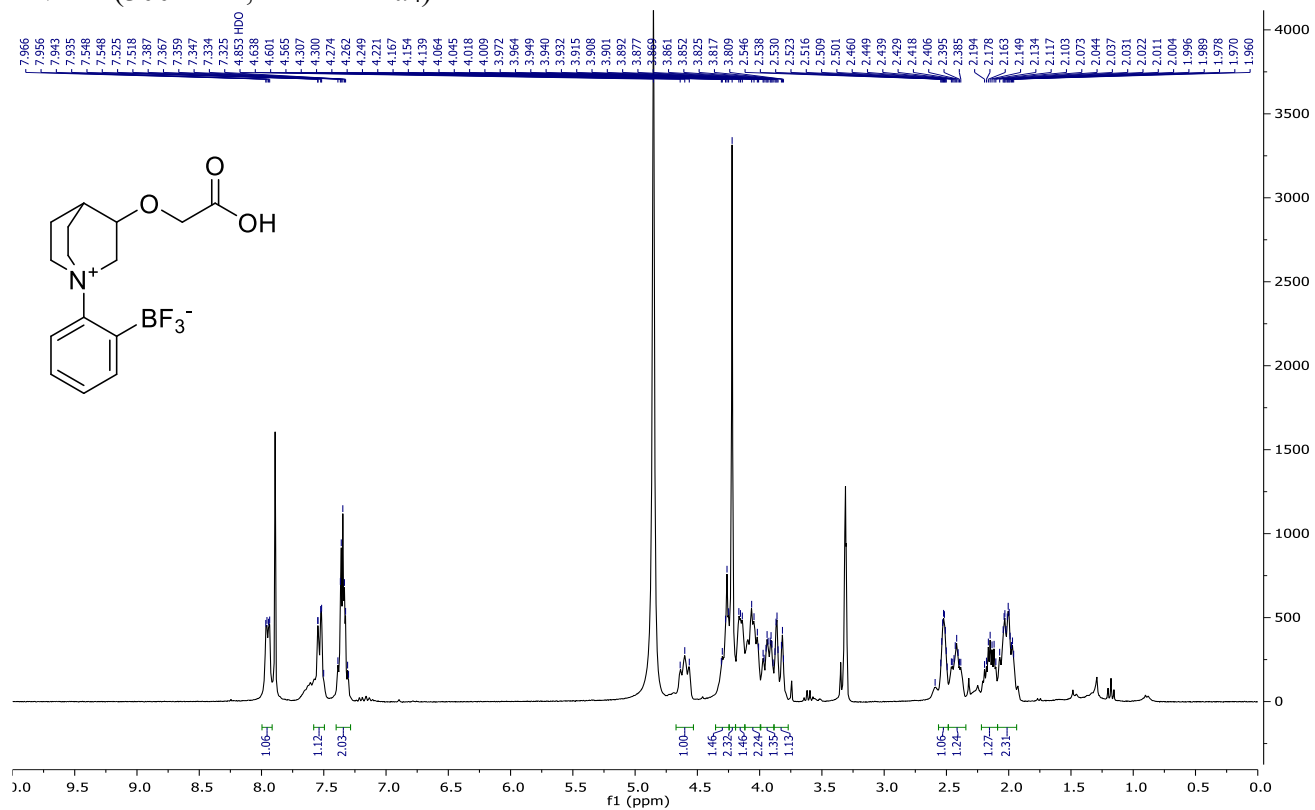


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

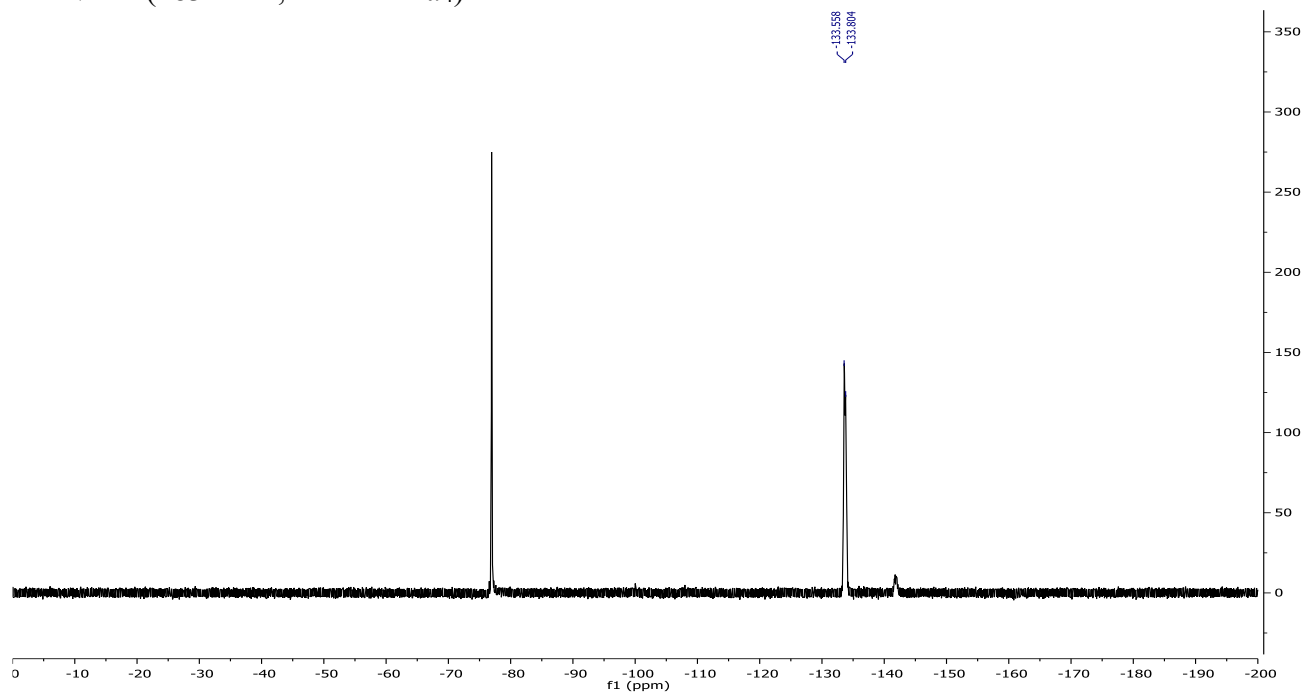


**(2-(3-(carboxymethoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 123**

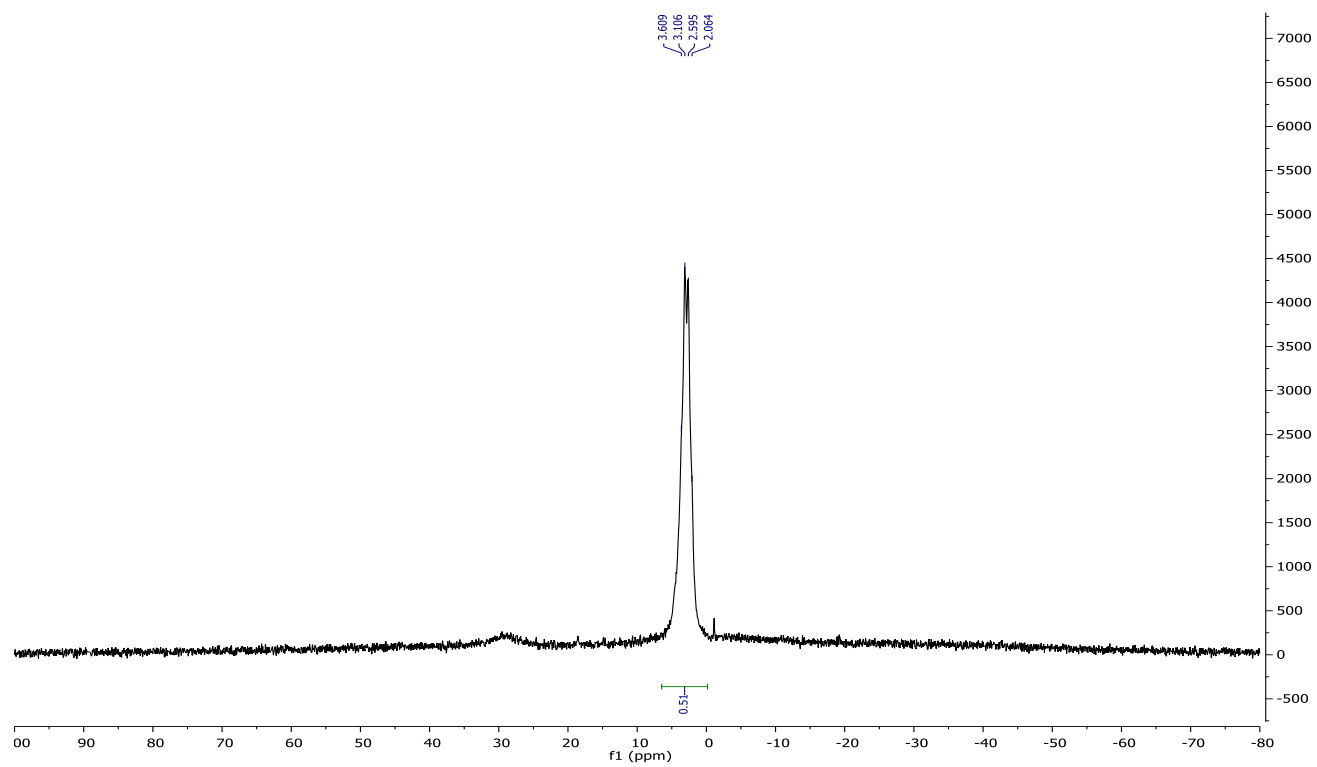
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



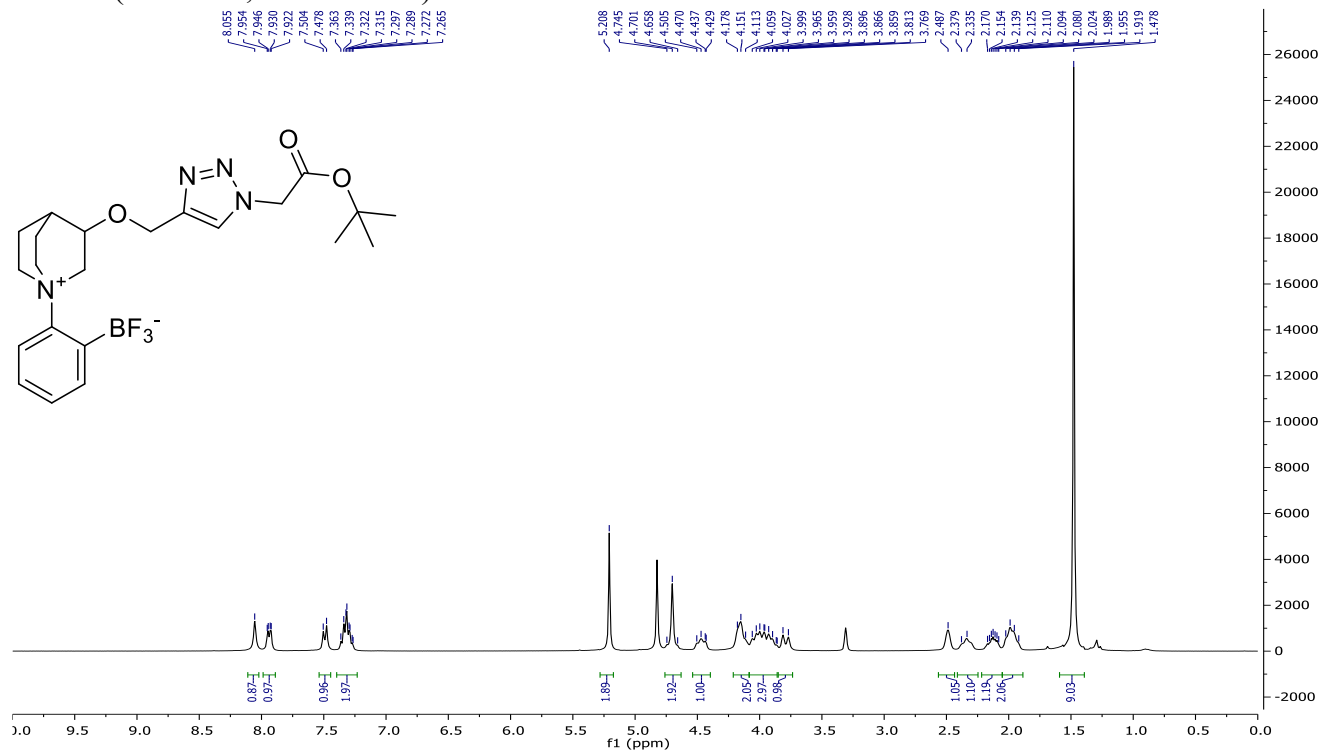
**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**



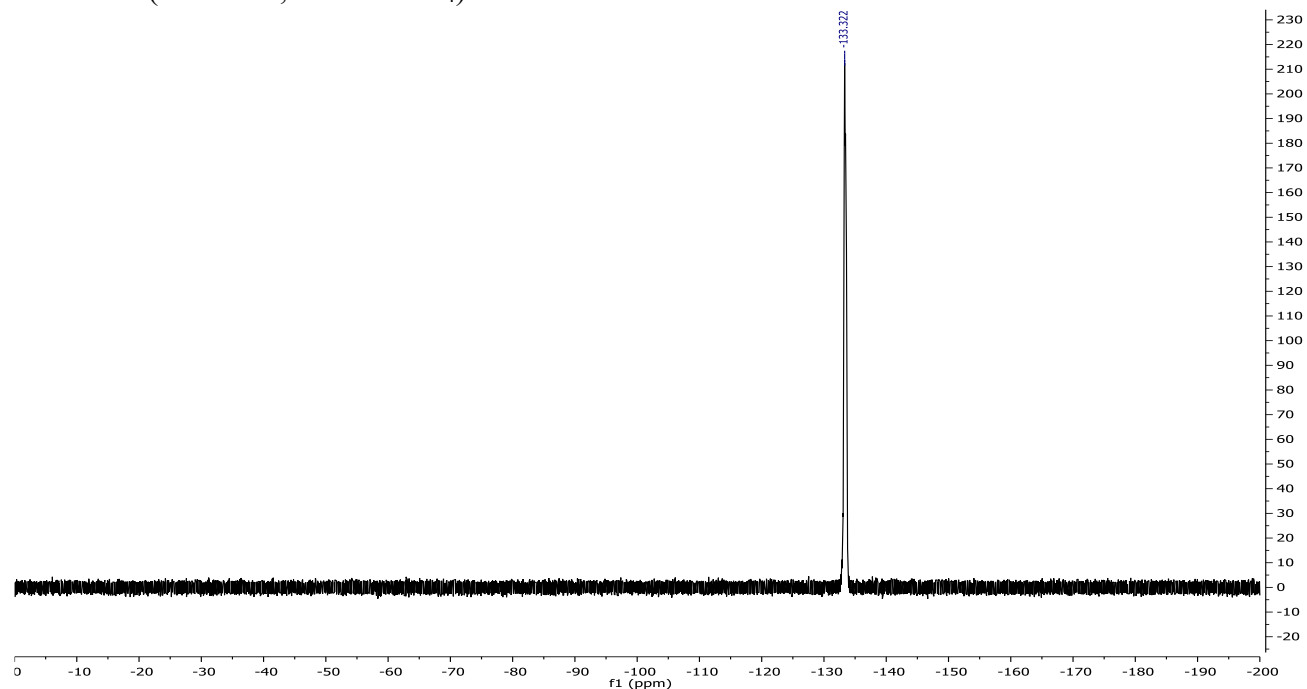


**(2-(3-((1-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 127**

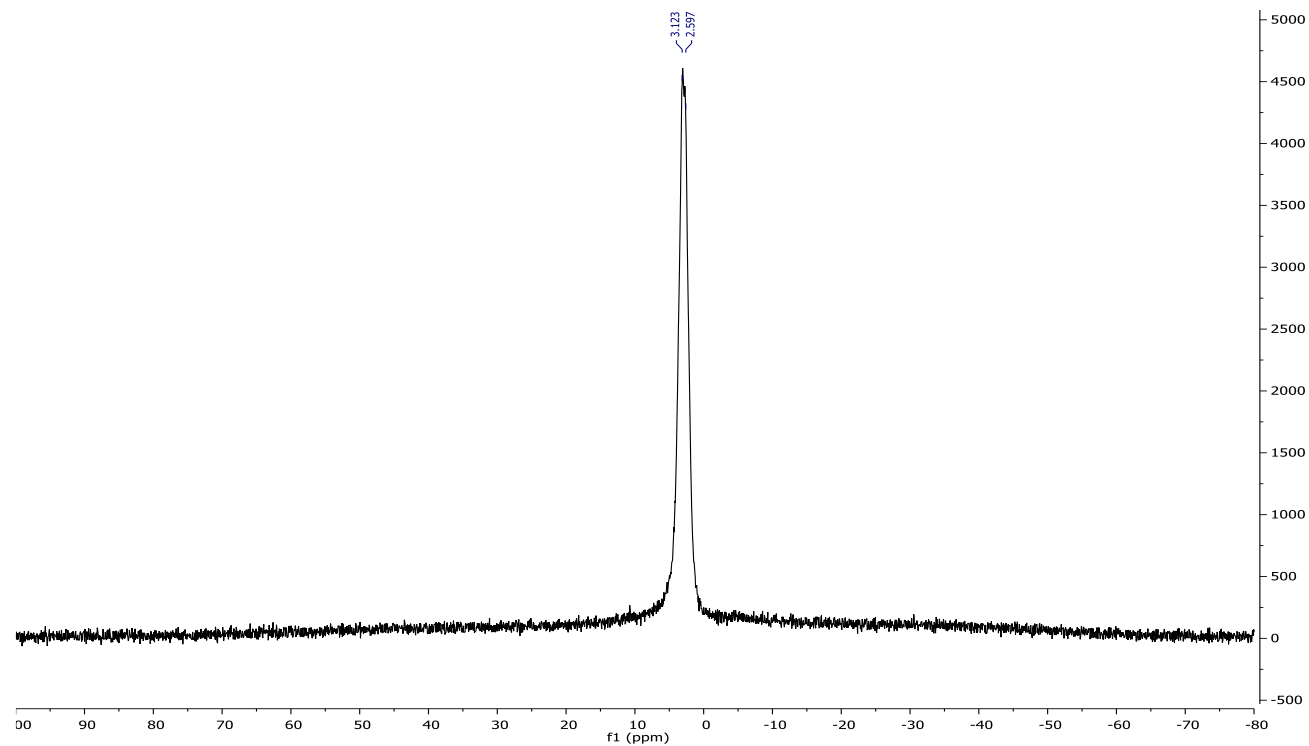
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



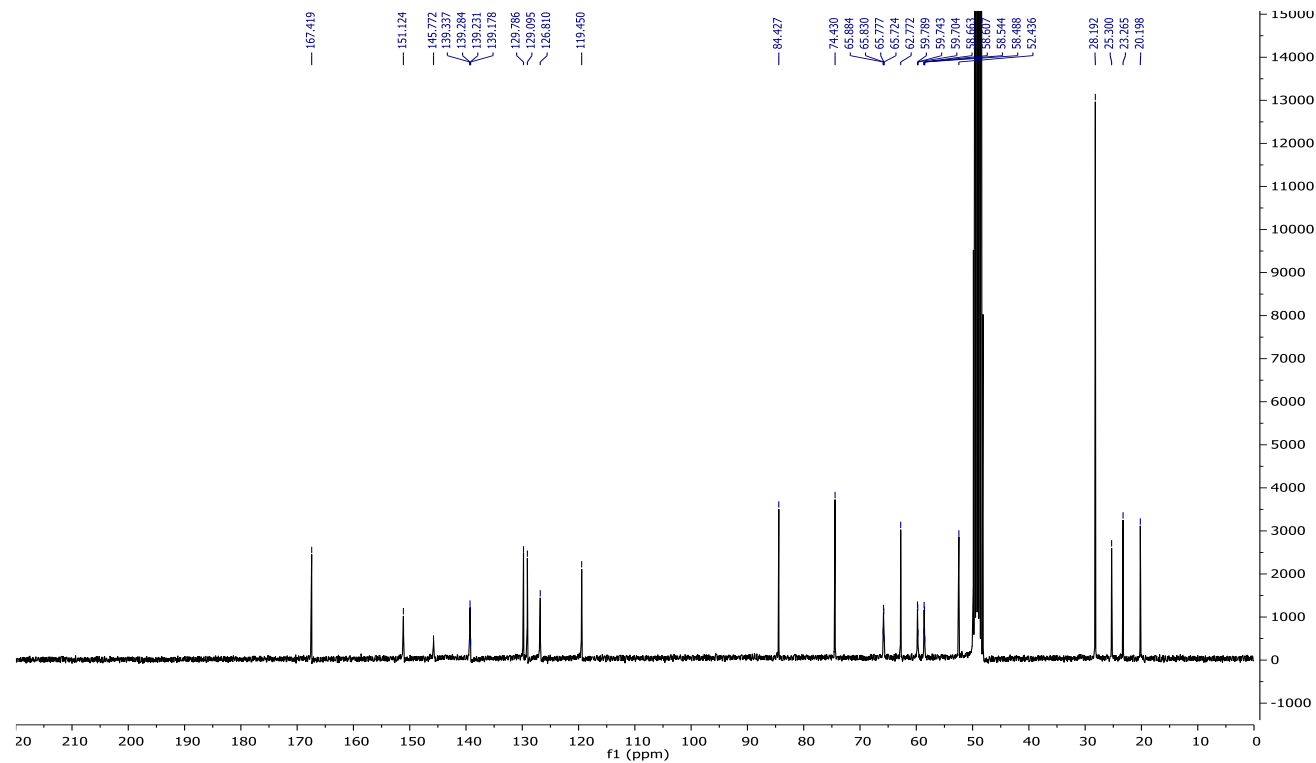
**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**

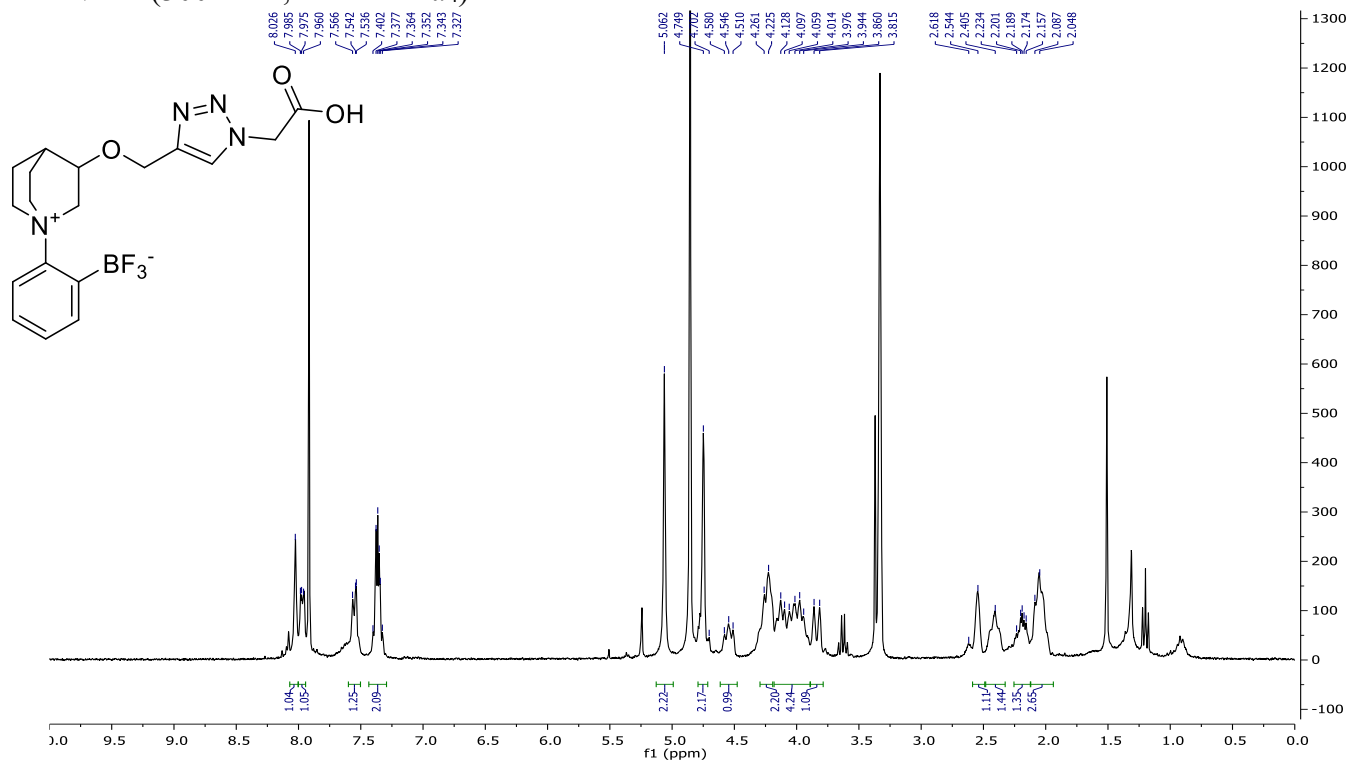


**$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, Methanol- $d_4$ )**

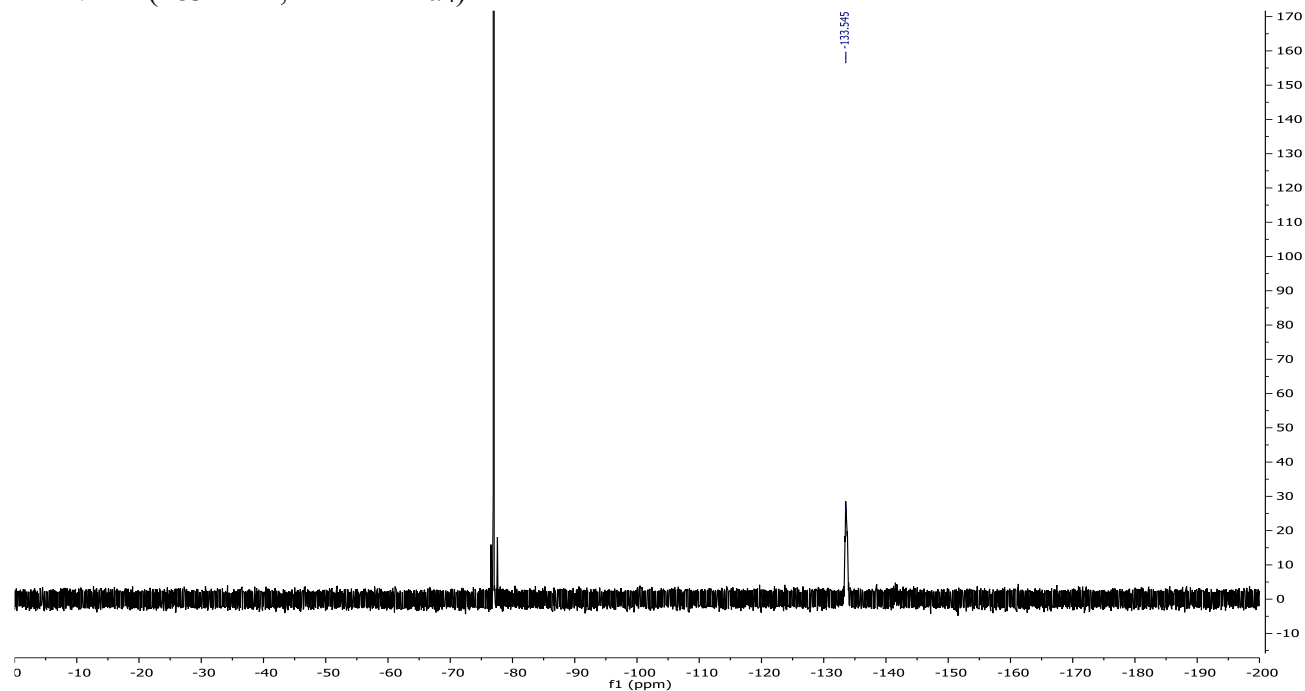


**(2-(3-((1-(carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)quinuclidin-1-ium-1-yl)phenyl)trifluoroborate 128**

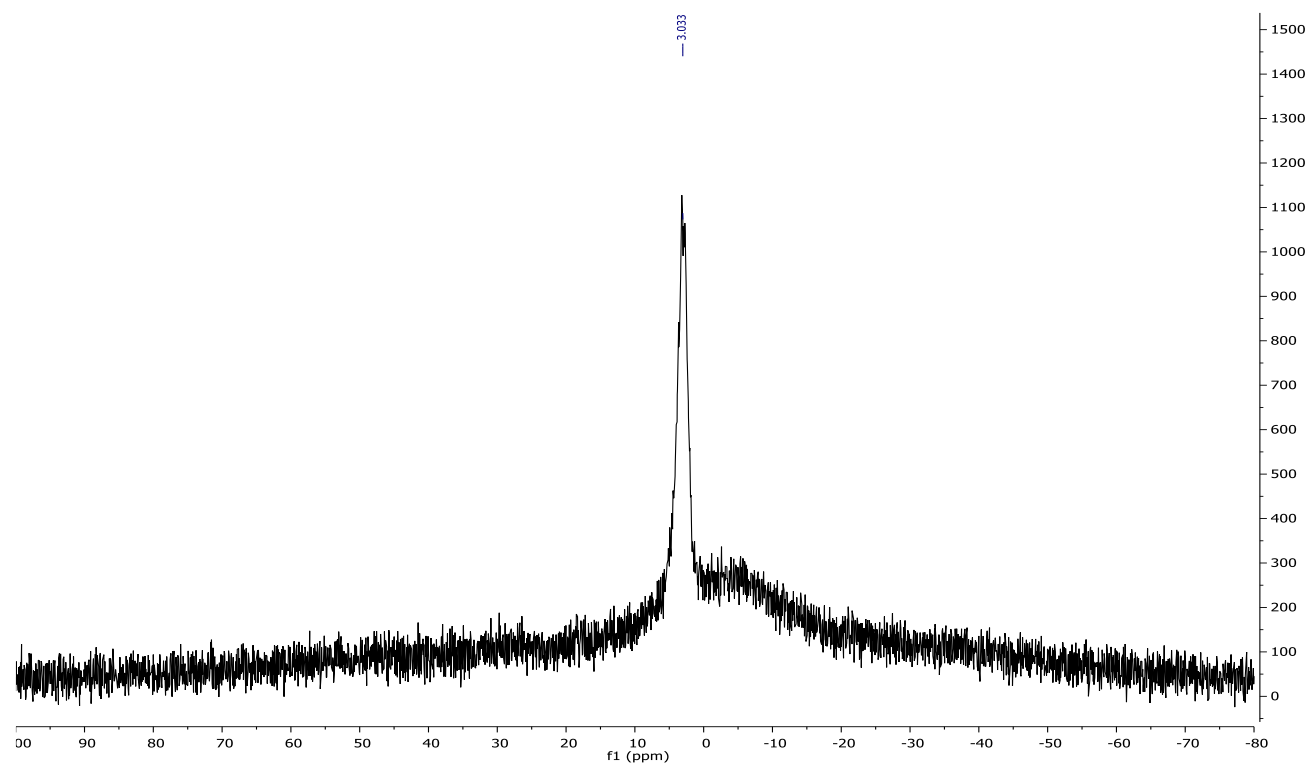
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**<sup>19</sup>F NMR (283 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**



**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, Methanol- $d_4$ )**



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 133

|  |  |
|--|--|
| Formula                                  | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> BF <sub>3</sub> IO |
| Fw                                       | 377.93 g/mol                                       |
| Crystal dimensions<br>(mm <sup>3</sup> ) | 0.115 x 0.195 x 0.422 mm                           |
| Crystal system                           | monoclinic   |
| Space group                              | C 1 2/c 1  |
| a (Å)                                    | 17.7772(14)  |
| b (Å)                                    | 17.7086(14)  |
| c (Å)                                    | 20.0215(16)  |
| V (Å <sup>3</sup> )                      | 5654.4(8)  |
| α (deg)                                  | 90   |
| β (deg)                                  | 116.2200(10)                                       |
| γ (deg)                                  | 90   |
| Z  | 16   |
| T (K)                                    | 173(2)   |
| D <sub>calc</sub> (g/cm <sup>3</sup> )   | 1.776  |
| θ range (deg)                            | 1.72 to 26.38                                      |
| R1 (I > 2σ(I))                           | 0.0374   |
| R1 (all data)                            | 0.0451   |
| wR2 (I > 2σ(I))                          | 0.0975   |
| wR2 (all data)                           | 0.1034   |
| GOF (on F <sup>2</sup> )                 | 1.025  |